

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention is ** about a semiconductor memory device and a manufacturing method for the same, and relates to a semiconductor memory device which uses a high dielectric (high dielectric) as a capacitor dielectric film in more detail, and a manufacturing method for the same.

[0002]

[Description of the Prior Art] The minimum line width for embodying dynamic RAM products these days is rapidly reduced below by a quarter micrometer (0.25 micrometer). When a stack type cell capacitor storage electrode (stacked-type cell capacitor storage electrode) is formed in the same flat surface, the layout (layout) of said storage electrode -- dynamic RAM cell area -- extensive -- rather than a layout area, it depends for the usable area of a storage electrode on the lateral area of a storage electrode heavily by rare one which is.

[0003] however, Since thickness expansion of a storage electrode spreads the surface step of a dynamic RAM cell and a periphery (periphery) and makes metallic wiring (metal interconnection) difficult by a following process. There is a limit in thickness expansion of a storage electrode by a stack type dynamic RAM cell. Therefore, since cell area reduction paraphrasing **** by high integration and a surface step are contracted, usable area reduction of a cell capacitor storage electrode is in an unavoidable situation.

[0004] On the other hand, voltage lowering of the latest dynamic RAM is carried out, and since the data sensing (data sensing) method by voltage difference is maintained and continues, the capacitor capacity of a dynamic RAM cell needs 25-30fF. Therefore, it is concentrated on increasing the dielectric constant of a cell capacitor dielectric for high integration of a dynamic RAM.

[0005] Although they are used in the conventional cell capacitor, making capacitor dielectric films, such as a silicon nitride (Si_3N_4) and tantalum oxide (Ta_2O_5), laminate on a storage electrode, As for the dielectric film of a cell capacitor, practical use of 10000 or more substances is known for bulk (bulk) dielectric constants, such as strontium titanate ($SrTiO_3$) or barium titanate strontium (Ba, Sr) (TiO_3), by high integration of the element.

[0006] Since a capacitor high dielectric builds a low dielectric film (SiO_2) to the interface of polysilicon and the leak current of a dielectric film is made to increase when using a polysilicon film as a storage electrode, a problem is generated at the time of application of a product.

[0007]Therefore, since it is hard to use such a new dielectric film with the existing polysilicon electrode, a new electrode and electrode structure are required. Transition metals (transition metal), such as platinum (Pt), iridium (Ir), and a ruthenium (Ru), are among the substances well known as an electrode for BST now. Since a transition metal is stabilized chemically and does not oxidize, even if it passes through a high temperature process required for a BST formation process, it does not form a low dielectric layer in an interface with BST.

[0008]Drawing 1 (A) and drawing 1 (B) are the figures showing the conventional semiconductor memory device and the process of the manufacturing method one by one. As for reference of drawing 1 (A), a conventional semiconductor memory device and a manufacturing method for the same will form the gate electrode layer 13 on the semiconductor substrate 10 first. The oxide film 14 is formed with an insulator layer on the semiconductor substrate 10 including the gate electrode layer 13. Bit lines are formed in the oxide film 14 (not shown).

[0009]The storage electrode contact hole 16 is formed by etching the oxide film 14 until the surface of the semiconductor substrate 10 is exposed using the mask for contact hole formation. The storage electrode contact plug 17 which conductive material like polysilicon is filled up with the contact hole 16, and is electrically connected with the semiconductor substrate 10 is formed.

[0010]The barrier film 18 is formed on the oxide film 14 including the plug 17. The oxide in which the barrier film 18 contains at least one in barium (Ba), strontium (Sr), and a ruthenium (Ru), TiN, TiSiN, TiAlN, TaSiN, TaAlN, ruthenium oxide (RuO₂), It is formed by any one in iridium oxide (IrO₂) and lanthanum trioxide strontium cobalt (LSCO). The barrier film 18 is thinly formed by a thickness of 500 Å.

[0011]Here, the barrier film 18 is a film for preventing polysilicon of the morphogenetic substance of the plug 17 from oxidizing. The conducting film 20 for storage electrodes is formed on the barrier film 18. The conducting film 20 is formed by any one in barium, strontium, the oxide that contains at least one in a ruthenium, a ruthenium and platinum, iridium, iridium oxide, ruthenium oxide, and lanthanum trioxide strontium cobalt. The conducting film 20 is thickly formed in [thickness] 2000A thru/or 4000 A.

[0012]A storage electrode layer is formed by etching the conducting film 20 and the barrier film 18 one by one using the mask 22 for storage electrode formation.

[0013]On the other hand, an oxide film is formed with an insulator layer on the conducting film 20 (not shown). A wrap spacer is thoroughly formed in each side walls of the barrier film 18 by carrying out overall etching of the insulator layer at an etchback (etch back) process (not shown). A spacer is used as a film for preventing oxidation of the barrier film 18 by a following process at the time of formation of a high dielectric film, when the barrier film 18 is formed by the substance which the silicon component contained.

[0014]Then, the capacitor dielectric film 24 is formed on the conducting film 20 (drawing 1 (B)). The capacitor dielectric film 24 is formed with any one high dielectric film in strontium titanate (SrTiO₃) and barium titanate strontium (Ba, Sr) (TiO₃). A capacitor is formed by forming the upper electrode 26 of a capacitor on the capacitor dielectric film 24.

[0015]A layout area may be made to reduce as a capacitor formed by a method which was mentioned above. However, since etching by-product generation of the time volatility of reactive ion etching is difficult for a transition metal in the field where the pattern whose interval of a storage electrode is about 0.1 - 0.2 micrometer at the time of the dry etching for storage electrode formation is dense, it is again vapor-deposited by the lower surface of the storage electrode side. Therefore, when the etching section of a storage electrode inclines toward the bottom side from the upper part, an interval with a storage electrode becomes narrow notably at bottom and the

thickness of a storage electrode becomes thick, the problem which the bridge (bridge) generates among these electrodes arises.

[0016]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]The purpose of this invention is to provide a semiconductor memory device which can prevent the bridge between storage electrodes, and a manufacturing method for the same, maintaining the dry etching of the transition metal for storage electrode formation as it is.

[0017]

[Means for Solving the Problem]According to this invention for attaining the purpose mentioned above, a manufacturing method of a semiconductor memory device is provided with the following.

A stage which forms an insulator layer on a semiconductor substrate on which a transistor was accumulated.

A stage which etches an insulator layer and forms a contact hole until the surface of a semiconductor substrate is exposed using a mask for contact hole formation.

A stage which forms a plug which fills up a contact hole with conductive material and is electrically connected with a semiconductor substrate.

A stage which forms the 1st barrier film on an insulator layer including a plug, and a stage which forms the 1st conducting film for storage electrodes on the 1st barrier film, A stage which forms the 2nd barrier film on the 1st conducting film for storage electrodes, and a stage which forms the 2nd conducting film for storage electrodes on the 2nd barrier film, and forms the 2nd conducting film thinly relatively from the 1st conducting film, using a mask for storage electrode formation -- the 2nd conducting film, the 2nd barrier film, and the 1st conducting film -- and, A stage which forms a storage electrode layer which etches the 1st barrier film one by one, and is electrically connected with a plug, A stage which forms a barrier-metal spacer in each side walls of the 2nd conducting film, the 2nd barrier film, the 1st conducting film, and the 1st barrier film, and a stage which forms a conducting film spacer for storage electrodes in each side walls of a barrier-metal spacer.

[0018]According to this invention for attaining the purpose mentioned above, a semiconductor memory device is provided with the following.

Semiconductor substrate.

An insulator layer formed on a semiconductor substrate.

A plug which pierced through an insulator layer and was electrically connected with a semiconductor substrate.

A plug, the 1st barrier film formed on an insulator layer, and the 1st conducting film for storage electrodes formed on the 1st barrier film, A barrier-metal spacer formed in each side walls of the 2nd barrier film formed on the 1st conducting film, the 2nd conducting film thinly formed on the 2nd barrier film, the 2nd conducting film and the 2nd barrier film, the 1st conducting film, and the 1st barrier film, and a conducting film spacer formed in each side walls of a barrier-metal spacer.

[0019]According to this invention for attaining the purpose mentioned above, a manufacturing method of a semiconductor memory device is provided with the following.

A stage which forms an insulator layer on a semiconductor substrate on which a transistor was accumulated.

A stage which etches an insulator layer and forms a contact hole until the surface of a semiconductor substrate is exposed using a mask for contact hole formation.

A stage which forms a plug which fills up a contact hole with conductive material and is electrically connected with a semiconductor substrate.

A stage which forms a barrier film thickly on an insulator layer including a plug, and a stage which forms a conducting film for storage electrodes on a barrier film, and forms a conducting film thinly relatively from a barrier film, A stage which forms a storage electrode layer which etches a conducting film and a barrier film one by one using a mask for storage electrode formation, and is electrically connected with a plug, and a stage which forms a conducting film spacer for storage electrodes in each side walls of a barrier film and a conducting film.

[0020]According to this invention for attaining the purpose mentioned above, a semiconductor memory device, A semiconductor substrate, an insulator layer formed on a semiconductor substrate, and a plug which pierced through an insulator layer and was electrically connected with a semiconductor substrate, It is more relatively [including a conducting film spacer formed in each side walls of a plug, a barrier film formed on an insulator layer, a conducting film for storage electrodes formed on a barrier film, and a barrier film and a conducting film / a barrier film / than a conducting film] thick.

[0021]

[Embodiment of the Invention]If drawing 2 (C) and drawing 3 (C) are referred to, a barrier film will be thickly formed on an insulator layer including the plug which was filled up with conductive material in the contact hole and in which a new semiconductor memory device by the embodiment of this invention and a manufacturing method for the same were formed, and the conducting film for storage electrodes will be formed on a barrier film. Under the present circumstances, a conducting film is relatively formed thinly from a barrier film. By etching a conducting film and a barrier film one by one using the mask for storage electrode formation, the storage electrode layer electrically connected with a plug is formed, and the conducting film spacer for storage electrodes is formed in each side walls of a barrier film and a conducting film. Such a semiconductor memory device and a manufacturing method for the same, Side vacuum evaporation of the storage electrode of a transition metal can be minimized at the time of the dry etching for storage electrode formation by forming the conducting film for storage electrodes thinly, and forming thickly relatively from a conducting film for electric capacity reservation of the barrier film improved by etching, The bridge between storage electrodes can be prevented.

[0022]Hereafter, with reference to drawing 2 (A) thru/or drawing 2 (D), a 1st embodiment of this invention is described in detail. Drawing 2 (A) thru/or drawing 2 (D) are the figures showing the process of a semiconductor memory device by a 1st embodiment of this invention, and a manufacturing method for the same one by one. Reference of drawing 2 (A) will form an element isolation film for a semiconductor memory device by the embodiment of this invention and a manufacturing method for the same to define an active region and a non-active region as the semiconductor substrate 100 first (not shown).

[0023]On the semiconductor substrate 100, gate oxide is placed in between and the gate electrode layer 103 is formed. The gate electrode layer 103 is formed so that it may be surrounded with the polysilicon 103a, the silicide 103b, and the insulator layer of as [whose each side walls of the gate electrode in which the silicon nitride film 103c was laminated are the silicon nitride film spacers 103d].

[0024]The oxide film 104 for layer insulation is formed on the semiconductor substrate 100

including the gate electrode layer 103. Bit lines are formed in the oxide film 104 (not shown). [0025]It is more detailed and the 1st oxide film that has the flat upper surface is formed on the semiconductor substrate 100 including the gate electrode layer 103. After bit lines are formed on the 1st oxide film, the 2nd oxide film that has the flat upper surface is formed on the 1st oxide film including bit lines.

[0026]And the storage electrode contact hole 106 is formed by etching the oxide film 104 until the surface of the semiconductor substrate 100 is exposed using the mask for contact hole formation. After conductive material, for example, polysilicon, was filled up with the contact hole 106, The storage electrode contact plug 107 which is etched evenly and is electrically connected with the semiconductor substrate 100 by any one in CMP (chemical mechanical polishing) and an etchback (etch back) process is formed.

[0027]The 1st barrier film (barrier layer) 108 is formed on the oxide film 104 including the plug 107. the oxide in which the 1st barrier film 108 contains at least one in barium, strontium, and a ruthenium, TiN, TiSiN, TiAlN, TaSiN, TaAlN, ruthenium oxide, and iridium oxide -- and, It is formed by any one in lanthanum trioxide strontium cobalt.

[0028]The 1st barrier film 108 is a film for preventing oxidation of polysilicon of the substance for plug 107 formation.

[0029]The 1st conducting film 110 for storage electrodes is formed on the 1st barrier film 108. The 1st conducting film 110 is formed by any one in the substance, for example, TiN, which is comparatively easy to etch, the polysilicon (polysilicon), and a ruthenium. The 1st conducting film 110 is formed in [thickness] 1000A thru/or 10000 A.

[0030]Then, the 2nd barrier film 112 is formed on the 1st conducting film 110. the oxide in which the 2nd barrier film 112 contains at least one in barium, strontium, and a ruthenium, TiN, TiSiN, TiAlN, TaSiN, TaAlN, ruthenium oxide, and iridium oxide -- and, It is formed by any one in lanthanum trioxide strontium cobalt. The 2nd barrier 112 is formed in [thickness] 100A thru/or 1000 A.

[0031]The 2nd conducting film 114 for storage electrodes is formed on the 2nd barrier film 112. The 2nd conducting film 114 is formed in [thickness] 100A thru/or 1000 A relatively more thinly than the 1st conducting film 110.

[0032]The 2nd conducting film 114 is formed by any one in barium, strontium, the oxide that contains at least one in a ruthenium, a ruthenium and platinum, iridium, iridium oxide, ruthenium oxide, and lanthanum trioxide strontium cobalt.

[0033]The 2nd conducting film 114 remains in part also after a following process, and plays a capacitor lower part electrode role. And the 2nd barrier film 112 is a film for preventing the 1st conducting film 110 from oxidizing by a reaction with the 2nd conducting film 114.

[0034]After that, the mask 116 is formed on the 2nd conducting film 114. The mask 116 is formed in [thickness] 500A thru/or 5000 A.

[0035]In drawing 2 (B), after patterning the mask 116 using a photoresist film pattern, a photoresist film pattern is removed (not shown). A photoresist film pattern is formed by any one in monolayer photoresist (single layer resist:SLR) or multilayer photoresist (multi layer resist:MLR). SLR comprises one layer of photoresist and MLR comprises lower photoresist, an oxide film, and top photoresist. As for MLR, it is advantageous to form narrowly an interval with the pattern of the cell by which high integration was carried out.

[0036]The storage electrode layer electrically connected with the plug 107 is formed by etching the 2nd conducting film 114, the 2nd barrier film 112, the 1st conducting film 110, and the 1st barrier film 108 one by one using the patternized mask 116.

[0037]The mask 116 is etched when etching the conducting film 110,114 and the barrier film 108,112. A photoresist film pattern and the mask 116 are etched by any one in RIE (reactive ion etching) of dry etching equipment, and RIBE (reactive ion beam etching).

[0038]The mask 116 has the structure where the oxide film was laminated on Ti or a TiN film, and the 2nd conducting film 114, the 2nd barrier film 112, the 1st conducting film 110, and the 1st barrier film 108 which were laminated by the lower part using this are etched. Here the oxide film of the mask 116 Ti or a TiN film, It is exhausted thoroughly, playing the mask role which etches the 2nd conducting film 114, the 2nd barrier film 112, and the 1st conducting film 110 one by one, and Ti or a TiN film is exhausted thoroughly after that, playing the mask role which etches the 1st barrier film 108.

[0039]Under the present circumstances, the step coverage (stepcoverage) of a high dielectric film is raised by a following process by etching so that the grade of a section may maintain 80 degrees - 90 " at the time of etching of the 2nd conducting film 114, the 2nd barrier film 112, the 1st conducting film 110, and the 1st barrier film 108.

[0040]Reference of drawing 2 (B) will form the 3rd barrier film 118 so that the oxide film 104 may be thoroughly covered including the 2nd conducting film 114. The 3rd barrier film 118 is vapor-deposited by any one in the sputtering (sputtering) method and the CVD (chemical vapor deposition) method.

[0041]By the step part of a storage electrode, since step coverage is bad, a sputtering method inclines at 80 degrees - about 90 degrees, and inclination in the 1st, the 2nd, the 3rd, and the section of the 4th conducting film must be vapor-deposited uniformly. On the other hand, since a CVD method is vapor-deposited by stranski-krastinove mode, it is excellent without a relation in step coverage to inclination in a section. Therefore, it is satisfactory even if the section of the conducting film which comprised a composite layer becomes almost vertical, when vapor-depositing with a CVD method.

[0042]the 3rd barrier film 118 -- the 1st and 2nd barrier films 108,112 -- the same -- barium and strontium -- and, It is formed by any one in the oxide which contains any one in a ruthenium, TiN, TiSiN, TiAlN, TaSiN, TaAlN, ruthenium oxide, iridium oxide, and lanthanum trioxide strontium cobalt. The 3rd barrier film 118 is formed in [thickness] 100A thru/or 1000 A.

[0043]In drawing 2 (C), the barrier-metal spacer 118a is formed in each side walls of the 2nd conducting film 114, the 2nd barrier film 112, the 1st conducting film 110, and the 1st barrier film 108 by etching the 3rd barrier film 118 by an etch back process until the surface of the 2nd conducting film 114 is exposed.

[0044]Then, the 3rd conducting film 120 is formed on the oxide film 104 including the barrier-metal spacer 118a and the 2nd conducting film 114. The 3rd conducting film 120 is formed by any one in barium, strontium, the oxide that contains any one in a ruthenium, a ruthenium and platinum, iridium, iridium oxide, ruthenium oxide, and lanthanum trioxide strontium cobalt.

[0045]The conducting film spacer 120a is formed in each side walls of the barrier-metal spacer 118a by etching the 3rd conducting film 120 by an etch back process. Therefore, the storage electrode of a capacitor lower part electrode is formed.

[0046]Here, the barrier-metal spacer 118a is used as a film for inhibiting the reaction of the silicon of the oxygen which pierces through the conducting film spacer 120a at the time of vacuum evaporation of a capacitor dielectric film, for example, a BST oxide film, and enters on the conducting film spacer 120a, and the 1st conducting film 110.

[0047]Reference of drawing 2 (D) will form the capacitor dielectric film 122 on the oxide film 104 including a storage electrode. The capacitor dielectric film 122 is formed by any one in

barium titanate strontium and strontium titanate. The capacitor dielectric film 122 is formed in [thickness] 200A thru/or 1000 A, and is vapor-deposited by any one in a sputtering method or a CVD method.

[0048]The capacitor upper electrode 124 is formed on the capacitor dielectric film 122. The number of the capacitor upper electrodes 124 is any one in platinum, iridium, and a ruthenium, and they are formed in [thickness] 100A thru/or 2000 A. The upper electrode 124 is vapor-deposited by any one in a sputtering method or a CVD method. Therefore, a high dielectric capacitor is formed.

[0049]Here, the 1st, the 2nd, and the 3rd barrier film 108,112,118 are used also not only as a barrier role but as a storage electrode.

[0050]The 2nd conducting film 114 formed on the 2nd barrier film 112 is relatively thinner than the 1st conducting film 110.

[0051]Drawing 3 (A) thru/or drawing 3 (D) are the figures showing the process of a semiconductor memory device by a 2nd embodiment of this invention, and a manufacturing method for the same one by one. Since it seems that the process of etching an insulator layer and forming the contact hole 206, and it being filled up with conductive material and forming the plug 207 described by a 1st embodiment, it carries out abbreviated. Reference of drawing 3 (A) will form the barrier film 208 on the oxide film 204 including the plug 207 first. the oxide in which the barrier film 208 contains at least one in barium, strontium, and a ruthenium, TiN, TiSiN, TiAlN, TaSiN, TaAlN, ruthenium oxide, and iridium oxide -- and, It is formed by any one in lanthanum trioxide strontium cobalt, and the former is thickly formed comparatively relatively in [thickness] 1000A thru/or 10000 A.

[0052]Then, the 1st conducting film 210 for storage electrodes is formed on the barrier film 208. The 1st conducting film 210 is formed by any one in barium, strontium, the oxide that contains any one in a ruthenium, a ruthenium and platinum, iridium, iridium oxide, ruthenium oxide, and lanthanum trioxide strontium cobalt. As for the 1st conducting film 210, the former is formed comparatively thinly in [thickness] 300A thru/or 2000 A.

[0053]Therefore, the thickness of the barrier film 208 is formed more thickly about 3 or more times than the thickness of the 1st conducting film 210. Also after a succession etching process, the 1st conducting film 210 remains in part, and is used as a lower electrode.

[0054]Here, the barrier film 208 is a film for preventing oxidation of polysilicon of the substance for plug 207 formation.

[0055]The mask 212 is formed on the 1st conducting film 210. The mask 212 is patterned using a photoresist film pattern as a mask. The number of photoresist film patterns is any one in monolayer photoresist SLR and the multilayer photoresist MLR.

[0056]The storage electrode layer electrically connected with the plug 207 is formed by etching the 1st conducting film 210 and the barrier film 208 one by one until the surface of the oxide film 204 is exposed using the patterned mask 212.

[0057]The mask 212 is etched at the time of etching of the 1st conducting film 210 and the barrier film 208. The mask 212 and a photoresist film pattern are etched by any one dry etching equipment in RIE or RIBE. The mask 212 is that the 1st conducting film 210 that has the structure where the oxide film was laminated on Ti or a TiN film, and was laminated by the lower part using this, and the barrier film 208 are etched.

[0058]Here, the oxide film of the mask 212 is exhausted thoroughly, being used as a mask which etches Ti or a TiN film, and the 1st conducting film 210 one by one, and Ti or a TiN film is exhausted thoroughly after that, playing the mask role which etches the barrier film 208 of a

barrier film. When etching the 1st conducting film 210 and the barrier film 208, the step coverage of a high dielectric film is made to increase by a following process, when the grade of a section maintains 80 degrees - 90 °.

[0059]The 2nd conducting film 214 for storage electrodes is formed on the oxide film 204 including the 1st conducting film 210. The 2nd conducting film 214 is vapor-deposited by any one in a sputtering method and a CVD method, and is formed in [thickness] 500A thru/or 1000 A. When vapor-depositing with a sputtering method, 80 degrees - about 90 degrees must incline inclination in the section of the barrier film 208 and the 1st conducting film 210, and uniform vacuum evaporation must become, and when vapor-depositing with a CVD method, it is satisfactory even if the section of the barrier film 208 and the 1st conducting film 210 becomes almost vertical.

[0060]Although dry etching is identically [to the 1st conducting film 210] difficult for the 2nd conducting film 214 (drawing 3 (B)), the platinum which has the excellent characteristic with the lower electrode of a BST capacitor dielectric film, iridium, iridium oxide, ruthenium oxide, lanthanum trioxide strontium cobalt, and a ruthenium -- and, It is formed by any one in the oxide which contains any one in barium, strontium, and a ruthenium. And the 2nd conducting film 214 is used also as a barrier film for a BST capacitor dielectric film to prevent the barrier film 208 from oxidizing.

[0061]The storage electrode of a capacitor lower part electrode is formed by carrying out overall etching of the 2nd conducting film 214 without a mask by an etch back process, and forming the conducting film spacer 214a (drawing 3 (C)) in each side walls of the barrier film 208 and the 1st conducting film 210.

[0062]The capacitor dielectric film 216 (drawing 3 (D)) is formed on the oxide film 204 including a storage electrode. The capacitor dielectric film 216 is formed with any one high dielectric film in barium titanate strontium and strontium titanate, and has the thickness range of 200A thru/or 1000 A. The capacitor dielectric film 216 is vapor-deposited with a sputtering method or a CVD method.

[0063]Finally, a capacitor is formed by forming the upper electrode 218 on the capacitor dielectric film 216. The number of upper electrode 218 substances is any one in platinum, iridium, and a ruthenium, and they are formed in [thickness] 100A thru/or 2000 A. The upper electrode 218 is vapor-deposited by any one in a sputtering method or a CVD method.

[0064]The barrier film 208 formed on the plug 207 and the insulator layer 204 is relatively thicker than the conducting film 210 for storage electrodes formed on the barrier film 208.

[0065]Platinum in which storage electrode structure which was mentioned above is excellent at the lower electrode of a BST capacitor dielectric film, It is tinged with the gestalt which wraps a barrier film thoroughly, and at the time of a BST oxide film or a succession heat treatment process, as soon as they have a capacitor lower electrode characteristic which prevents oxidation of polysilicon by oxygen, electrodes, such as iridium and a ruthenium, reduce the number of times of electrode vacuum evaporation considering a 1st embodiment, and they are advantageous to it at the time of mass production application.

[0066]Since a spacer process is added only once, in the space margin between lower electrodes, it is more advantageous than the storage electrode structure of a 1st embodiment. spreading the thickness of the barrier film furthermore improved by etching -- a storage electrode -- public funds -- using it as a group film -- super-high integration -- it is dynamic and is the structure where the electric capacity of the capacitor demanded is securable.

[0067]

[Effect of the Invention]Storage electrode side vacuum evaporation of a transition metal can be minimized at the time of the dry etching for storage electrode formation by this invention's forming the conducting film for storage electrodes thinly, and forming thickly relatively from a conducting film for electric capacity reservation of the barrier film improved by etching, There is an effect which the bridge between storage electrodes can prevent.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]A manufacturing method of a semiconductor memory device characterized by comprising the following.

A stage which forms an insulator layer on a semiconductor substrate on which a transistor was accumulated.

A stage which etches said insulator layer and forms a storage electrode contact hole until the surface of said semiconductor substrate is exposed using a mask for contact hole formation.

A stage which forms a storage electrode contact plug which fills up said contact hole with conductive material, and is electrically connected with a semiconductor substrate.

said plug is included -- said insulator layer top -- the 1st barrier film and the 1st conducting film - - and, A stage which forms the 2nd barrier film one by one, and a ^{stage} which forms the 2nd conducting film for storage electrodes on said 2nd barrier film, and forms said 2nd conducting film thinly relatively from said 1st conducting film, using a mask for storage electrode formation -- said 2nd conducting film, the 2nd barrier film, and the 1st conducting film -- and, A stage which forms a storage electrode layer which etches the 1st barrier film one by one, and is electrically connected with said plug, A stage which forms a barrier-metal spacer in each side walls of said 2nd conducting film, the 2nd barrier film, the 1st conducting film, and the 1st barrier film, and a stage which forms a conducting film spacer for storage electrodes in each side walls of said barrier-metal spacer.

[Claim 2]said 1st barrier film, the 2nd barrier film, and a barrier-metal spacer -- barium and strontium -- and, an oxide which contains any at least one in a ruthenium, TiN, TiSiN, TiAlN, TaSiN, TaAlN, ruthenium oxide, and iridium oxide -- and, A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 1 forming by any one in lanthanum trioxide strontium cobalt.

[Claim 3]A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 1, wherein said 2nd barrier film and a barrier-metal spacer are formed in [thickness] 100A thru/or 1000 A.

[Claim 4]A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 1, wherein said 1st conducting film is formed by any one in TiN, polysilicon, and a ruthenium.

[Claim 5]A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 1, wherein said 1st conducting film is formed in [thickness] 1000A thru/or 10000 A.

[Claim 6]an oxide in which said 2nd conducting film and a conducting film spacer contain any at least one in barium, strontium, and a ruthenium, a ruthenium and platinum, iridium, iridium oxide, and ruthenium oxide -- and, A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 1 forming by any one in lanthanum trioxide strontium cobalt.

[Claim 7]A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 1, wherein said 2nd conducting film is formed in [thickness] 100A thru/or 1000 A.

[Claim 8]A semiconductor memory device comprising:

A semiconductor substrate.

An insulator layer formed on said semiconductor substrate.

A plug which pierced through said insulator layer and was electrically connected with said semiconductor substrate.

Said plug, the 1st barrier film formed on an insulator layer, and the 1st conducting film for storage electrodes formed on said 1st barrier film, A barrier-metal spacer formed in each side walls of the 2nd barrier film formed on said 1st conducting film, the 2nd conducting film thinly formed on said 2nd barrier film, said 2nd conducting film and the 2nd barrier film, the 1st conducting film, and the 1st barrier film, and a conducting film spacer formed in each side walls of said barrier-metal spacer.

[Claim 9]A stage which forms an insulator layer on a semiconductor substrate on which a transistor was accumulated, A stage which etches said insulator layer and forms a contact hole until the surface of said semiconductor substrate is exposed using a mask for contact hole formation, A stage which forms a plug which fills up said contact hole with conductive material, and is electrically connected with said semiconductor substrate, A stage which forms a barrier film thickly on said insulator layer including said plug, and a stage which forms a conducting film for storage electrodes on said barrier film, and forms said conducting film thinly relatively from a barrier film, A stage which forms a storage electrode layer which etches said conducting film and a barrier film one by one using a mask for storage electrode formation, and is electrically connected with said plug, A manufacturing method of a semiconductor memory device including a stage which forms a conducting film spacer for storage electrodes in each side walls of said barrier film and a conducting film.

[Claim 10]an oxide in which said barrier film contains at least one in barium, strontium, and a ruthenium, TiN, TiSiN, TiAlN, TaSiN, TaAlN, ruthenium oxide, and iridium oxide -- and, A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 9 forming by any one in lanthanum trioxide strontium cobalt.

[Claim 11]an oxide in which said conducting film and a storage electrode spacer contain any at least one in barium, strontium, and a ruthenium, a ruthenium and platinum, iridium, iridium oxide, and ruthenium oxide -- and, A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 9 forming by any one in lanthanum trioxide strontium cobalt.

[Claim 12]A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 9, wherein said barrier film is formed in [thickness] 1000A thru/or 10000 A and said conducting film for storage electrodes is formed in [thickness] 300A thru/or 2000 A.

[Claim 13]A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 12, wherein thickness of said conducting film forms thickness of said barrier film thickly 3 or more times comparatively.

[Claim 14]A manufacturing method of the semiconductor memory device according to claim 9, wherein said storage electrode spacer is formed in [thickness] 500A thru/or 1000 A.

[Claim 15]A semiconductor substrate, an insulator layer formed on said semiconductor substrate, and a plug which pierced through said insulator layer and was electrically connected with said semiconductor substrate, A semiconductor memory device characterized by said barrier film being relatively thicker than said conducting film including a conducting film spacer formed in each side walls of said plug, a barrier film formed on an insulator layer, a conducting film for storage electrodes formed on said barrier film, and said barrier film and a conducting film.

[Translation done.]

(51)Int.Cl.⁶

C 07 D 215/22

A 61 K 31/47

識別記号

A B E

A B F

F I

C 07 D 215/22

A 61 K 31/47

A B E

A B F

審査請求 未請求 請求項の数23 OL (全40頁)

(21)出願番号

特願平9-358639

(22)出願日

平成9年(1997)12月25日

(71)出願人 000253503

麒麟麦酒株式会社

東京都中央区新川二丁目10番1号

(72)発明者 中尾 豊男

東京都渋谷区神宮前6丁目26番1号 麒麟
麦酒株式会社医薬事業本部内

(72)発明者 武井 正夫

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式
会社医薬探索研究所内

(72)発明者 深町 弘見

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式
会社医薬探索研究所内

(74)代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

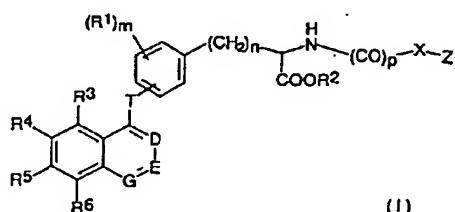
(54)【発明の名称】キノリン誘導体、イソキノリン誘導体、およびシンノリン誘導体、並びに抗炎症剤および抗アレ

(57)【要約】ルギー剤

を表す)

【課題】抗炎症剤および抗アレルギー剤として有用な
化合物の提供。【解決手段】下記式(I)の化合物、並びにそれらの
薬学的に許容される塩および溶媒和物が提供される。

【化1】

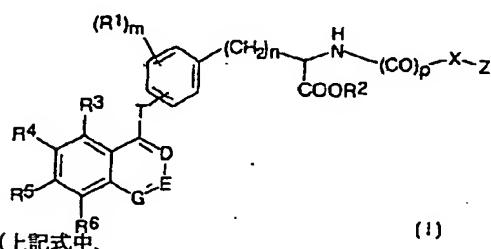


(式中、R¹～R⁶は置換基を表し、mは0～4の整数であり、D、EおよびGはそれぞれCHまたはNであり、TはOであり、nは0～6の整数であり、pは0または1を表し、Xは結合、C₁—C₁₂アルキレン基、C₂—C₆アルケニレン基、OまたはNHであり、Zは水素原子、C₁—C₁₂アルキル基、C₆—C₁₄アリール基または5～14員の飽和または不飽和複素環式基

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化1】



(上記式中、

(1)

R¹は、同一または異なっていてもよく、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、C₁—C₄アルキル基、C₁—C₄アルコキシ基、C₂—C₄アシル、アラルキル基、またはC₆—C₁₄アリールカルボニル基であり、ここでC₁—C₄アルキル基、C₁—C₄アルコキシ基、C₂—C₄アシル、アラルキル基、およびC₆—C₁₄アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、

mは、0～4の整数であり、

R²は、水素原子、C₁—C₆アルキル基、C₆—C₁₄アリール基、またはアラルキル基であり、ここで、C₁—C₆アルキル基、C₆—C₁₄アリール基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、

R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、同一または異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₄アルキル基、またはC₁—C₄アルコキシ基であり、ここで、C₁—C₄アルキル基およびC₁—C₄アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、

D、E、およびGは、同一または異なっていてもよく、それぞれ、CHまたはNであり、但し、D、E、およびGのうち少なくとも1つはNであり、

Tは、O、S、NH、またはC₁—C₄アルキレン基であり、

nは、0～6の整数であり、

pは、0または1を表し、

Xは、

結合、

C₁—C₁₂アルキレン基、

C₂—C₆アルケニレン基、

O、または

NHであり、

ここで、C₁—C₁₂アルキレン基およびC₂—C₆アルケニレン基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ

基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよ

く、

Zは、

水素原子、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ヒドロキシ基、

ニトロ基、

アミノ基、

C₁—C₁₂アルキル基、

C₂—C₆アルケニル基、

C₆—C₁₄アリール基、

C₃—C₆シクロアルキル基、あるいは窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1以上の異種原子を含む5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表し、

ここで、C₁—C₁₂アルキル基およびC₂—C₆アルケニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、C₆—C₁₄アリール基、C₃—C₆シクロアルキル基、および5～14員の飽和または不飽和複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、C₁—C₁₂アルキル基、C₁—C₁₂アルコキシ基、C₃—C₆シクロアルキル基、C₃—C₆シクロアルキルオキシ基、C₆—C₁₄アリール基、C₆—C₁₄アリールオキシ基、アラルキル基、またはアラルキルオキシ基（基または基の一部としてのC₁—C₁₂アルキル基、C₁—C₁₂アルコキシ基、C₃—C₆シクロアルキル基、C₆—C₁₄アリール基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよい）で置換されていてもよく、

但し、Xが、結合、C₁—C₁₂アルキレン基、またはC₂—C₆アルケニレン基を表すときは、ZがC₁—C₁₂アルキル基またはC₂—C₆アルケニル基を表すことはない。）

【請求項2】nが0～2の整数を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】R¹が、ハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】R²が、C₁—C₄アルキル基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】R¹が、ハロゲン原子またはメトキシ基を

表し、mが0～2の整数を表し、R²が、C₁～C₄アルキル基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】R²が、C₁～C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】R¹が、ハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²が、C₁～C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】Zが、水素原子、t-ブチル基、フェニル基、ナフチル基、またはキノリル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】pが1であり、Xが結合、C₁～C₁₂アルキレン基、またはC₂～C₆アルケニレン基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】pが1であり、Xが結合、C₁～C₁₂アルキレン基、またはC₂～C₆アルケニレン基を表し、Zが水素原子、C₆～C₁₄アリール基、C₃～C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】nが0～2の整数を表し、R¹がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²がC₁～C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが1であり、Xが結合、C₁～C₁₂アルキレン基、またはC₂～C₆アルケニレン基を表し、Zが水素原子、C₆～C₁₄アリール基、C₃～C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】pが1であり、XがOまたはNHを表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】pが1であり、XがOまたはNHを表し、ZがC₁～C₁₂アルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₆～C₁₄アリール基、C₃～C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】nが0～2の整数を表し、R¹がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²がC₁～C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが1であり、XがOまたはNHを表し、ZがC₁～C₁₂ア

ルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₆～C₁₄アリール基、C₃～C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】pが0であり、Xが結合、C₁～C₁₂アルキレン基、またはC₂～C₆アルケニレン基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】pが0であり、Xが結合、C₁～C₁₂アルキレン基、またはC₂～C₆アルケニレン基を表し、Zが水素原子、C₆～C₁₄アリール基、C₃～C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】nが0～2の整数を表し、R¹がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²がC₁～C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが0であり、Xが結合、C₁～C₁₂アルキレン基、またはC₂～C₆アルケニレン基を表し、Zが水素原子、C₆～C₁₄アリール基、C₃～C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】下記からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

エチル 2-{[3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、

エチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}プロパンエート、

メチル 2-((E)-3-[3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノイル)アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、

エチル 2-{[4-(シクロベンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、

メチル 2-{[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、

メチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、

エチル 2-[(3, 4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、

ロバノエート、
メチル 2-(ブチルアミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロバノエート、
メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-(ウンデカノイルアミノ)プロバノエート、
メチル 2-(ベンジルアミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロバノエート、
エチル 2-アミノ-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロバノエート、
エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロバノエート、
エチル 2-({[3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシアニリノ]カルボニル}アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロバノエート、
エチル 2-({[3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、
エチル 2-(ベンゾイルアミノ)-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、
エチル 2-({[3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロバノイル}アミノ)-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、
エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、およびエチル 2-アミノ-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート。

【請求項 21】請求項 1～20のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物。

【請求項 22】炎症性疾患の治療に使用される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】アレルギー性疾患の治療に使用される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】発明の分野

本発明は、肥満細胞の脱顆粒および好酸球の脱顆粒を抑制するキノリン誘導体、イソキノリン誘導体、およびシンノリン誘導体に関し、更にはこれを含んでなる抗炎症剤および抗アレルギー剤に関する。

【0002】背景技術

近年、気管支喘息は抗原吸入により始まるアレルギー反

応により、気道狭窄、粘膜浮腫、気道粘液の過剰分泌さらにはこれらが亢進して非特異性気道過敏性慢性気道炎症を形成していることを特徴とした疾患とされている (NHLBI/WHO Workshop Report:Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute Publication Number 95-3659(1995)) が、これらアレルギー性炎症反応の進展、成立には肥満細胞、好酸球が大きく関わっていると考えられている。即ち抗原吸入後の即時型のアレルギー反応では肥満細胞からヒスタミンをはじめとする化学伝達物質が放出 (すなわち、脱顆粒) され、気道の狭窄、炎症反応を引き起す。さらに化学伝達物質の放出により即時型反応の数時間後好酸球を中心とした炎症性細胞が気道局所に浸潤し、細胞障害性蛋白質が脱顆粒され、遲発型反応とよばれる気道の再度の狭窄、炎症反応が引き起される。これらの反応が繰り返されることで喘息は重症慢性化が進んでいくとされている (最新医学第49巻臨時増刊号、102頁(1994))。

【0003】一方、気管支喘息の治療薬として肥満細胞の化学伝達物質脱顆粒抑制薬が用いられているが、その効力は充分であるとは言い難い (アレルギーの領域第4巻10号67頁1997年)。この原因のひとつとしてこれまでに汎用してきたラット腹腔肥満細胞などのげっ歯類由来肥満細胞の薬剤に対する感受性がヒト肥満細胞と異なる可能性が考えられている (第一回 免疫薬理研究会 要旨集42頁1997年)。また、好酸球の機能抑制などの作用により気道炎症を抑制するステロイドは肥満細胞の化学伝達物質遊離に対しては抑制効果を示さず (アレルギーの領域、第4巻、第9号、27頁(1997))、副作用が懸念されている (診断と治療、第81巻、1185頁(1993))。さらに、好酸球の脱顆粒を抑制する治療薬はステロイド以外ではテオフィリンが知られているが、その好酸球脱顆粒抑制活性は高いとはいえない (The Journal of Immunology 第146巻、第8号、2712頁(1991))。

【0004】

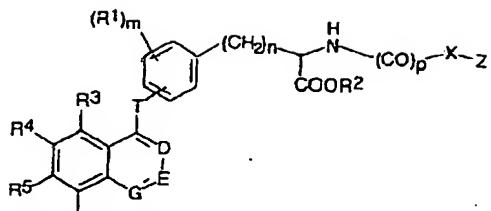
【発明の概要】本発明者らは、今般、気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患や炎症性疾患の病態に深く関わっている肥満細胞と好酸球の脱顆粒を抑制する新規化合物を見いだした。これらの化合物は、従来汎用されてきたげっ歯類由来の細胞ではなく、ヒト由来の肥満細胞および好酸球の脱顆粒を抑制することが確認された。本発明はかかる知見に基づくものである。

【0005】従って、本発明は、ヒト肥満細胞およびヒト好酸球の脱顆粒を抑制する化合物を提供すること目的とする。

【0006】本発明による化合物は、下記式 (I) の化合物、並びにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物である：

【0007】

【化2】



(上記式中、R¹は、同一または異なっていてもよく、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、C₁—C₄アルキル基、C₁—C₄アルコキシ基、C₂—C₄アシル基、アラルキル基、またはC₆—C₁₄アリールカルボニル基であり、ここでC₁—C₄アルキル、C₁—C₄アルコキシ、C₂—C₄アシル、アラルキル基、およびC₆—C₁₄アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、mは、0～4の整数であり、R²は、水素原子、C₁—C₆アルキル基、C₆—C₁₄アリール基、またはアラルキル基であり、ここで、C₁—C₆アルキル基、C₆—C₁₄アリール基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、同一または異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₄アルキル基、またはC₁—C₄アルコキシ基であり、ここで、C₁—C₄アルキル基およびC₁—C₄アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、D、E、およびGは、同一または異なっていてもよく、それぞれ、CHまたはNであり、但し、D、E、およびGのうち少なくとも1つはNであり、Tは、O、S、NH、またはC₁—C₄アルケレン基であり、nは、0～6の整数であり、pは、0または1を表し、Xは、結合、C₁—C₁₂アルケレン基、C₂—C₆アルケニレン基、O、またはNHであり、ここで、C₁—C₁₂アルケレン基およびC₂—C₆アルケニレン基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、Zは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、C₁—C₁₂アルキル基、C₂—C₆アルケニル基、C₆—C₁₄アリール基、C₃—C₆シクロアルキル基、あるいは窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1以上の異種原子を含む5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表し、ここで、C₁—C₁₂アルキル基およびC₂—C₆アルケニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、C₆—C₁₄アリール基、C₃—C₆シクロアルキル基、および5～14員の飽和または不飽和複素環

式基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、C₁—C₁₂アルキル基、C₁—C₁₂アルコキシ基、C₃—C₆シクロアルキル基、C₆—C₁₄アリール基、C₆—C₁₄アリールオキシ基、アラルキル基、またはアラルキルオキシ基（基または基の一部としてのC₁—C₁₂アルキル基、C₁—C₁₂アルコキシ基、C₃—C₆シクロアルキル基、C₆—C₁₄アリール基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよい）で置換されていてもよく、但し、Xが、結合、C₁—C₁₂アルケレン基、またはC₂—C₆アルケニレン基を表すときは、ZがC₁—C₁₂アルキル基またはC₂—C₆アルケニル基を表すことはない。）
本発明による化合物は、抗炎症剤および抗アレルギー剤として有用である。

【0008】

【発明の具体的説明】定義

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルケニル」、または「アルコキシ」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル、アルケニル、またはアルコキシを意味する。

【0009】炭素数が1～6個のアルキル基（C₁—C₆アルキル基）の例としては、メチル基、エチル基、n—ブロピル基、イソブロピル基、n—ブチル基、i—ブチル基、s—ブチル基、t—ブチル基、n—ベンチル基、ネオベンチル基、n—ヘキシル基、1—エチルブロピル基などが挙げられる。

【0010】炭素数が1～6個のアルコキシ基（C₁—C₆アルコキシ基）の例としては、メトキシ基、エトキシ基、n—ブロボキシ基、i—ブロボキシ基、n—ブロキシ基、i—ブロキシ基、s—ブロキシ基、t—ブロキシ基、1—エチルブロボキシ基などが挙げられる。

【0011】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいうものとする。

【0012】基または基の一部としてのC₆—C₁₄アリール基とは、炭素数6～14の芳香族炭化水素環由來の置換基を意味する。C₆—C₁₄アリール基の例としては、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラセニル基、アズレニル基、フルオレニル基、フェナンスレニル基等が挙げられる。

【0013】基または基の一部としてのアラルキル基とは、上記のようなC₆—C₁₄アリール基により置換されたC₁—C₄アルキル基を意味する。例えば、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

【0014】5～14員の飽和または不飽和複素環式基は、5～14員の飽和または不飽和複素環式化合物由來の置換基を意味する。5～14員の飽和または不飽和複素環式化合物としては、含窒素複素環式化合物、含酸素複素環式化合物、含硫黄複素環式化合物、および異種原

子を組み合わせて含む複素環式化合物が挙げられる。含窒素複素環式化合物の例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、カルバゾール、プリン、ブテリジン、トリアゾール、トリアジン、アクリジン等が挙げられる。

【0015】含酸素複素環式化合物の例としては、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、4H-ピラン等が挙げられる。

【0016】含硫黄複素環式化合物の例としては、チオフェン、ベンゾチオフェン等が挙げられる。

【0017】異種原子を組み合わせて含む複素環式化合物の例としては、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール等が挙げられる。

【0018】本明細書中、Meはメチル基、MeOはメトキシ基、Etはエチル基、EtOはエトキシ基、Buはブチル基、BuOはブトキシ基、Phはフェニル基、Bnはベンジル基を、それぞれ表す。

【0019】化合物

R¹は、好ましくは、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子）またはメトキシ基を表す。

【0020】mは、好ましくは、0～2の整数を表す。mが1のとき、R¹は、好ましくは、ベンゼン環の3位に結合する。

【0021】R²は、好ましくは、C₁～C₆アルキル基（特に、C₁～C₄アルキル基）を表す。

【0022】R³～R⁶は、好ましくは、水素原子またはC₁～C₄アルコキシ基を表し、更に好ましくは、水素原子またはメトキシ基を表す。R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表す場合が好ましい。

【0023】D、E、およびGは、好ましくは、次の(1)～(3)のいずれかの組み合わせを表す：(1) D=CH、E=CH、G=N（キノリン誘導体）；(2) D=CH、E=N、G=N（シンノリン誘導体）；(3) D=N、E=CH、G=CH（イソキノリン誘導体）。

【0024】Tは、好ましくは、Oを表し、Tが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位（ベンゼン環の3位または4位）で結合している。

【0025】nは、好ましくは、0～2の整数を表す。

【0026】Xが表すC₁～C₁₂アルキレン基は、好ましくは、C₁～C₁₀アルキレン基を表す。Xが表すC₂～C₆アルケニレン基、好ましくはC₂～C₄アルケニレン基を表す。

【0027】Zは、好ましくは、水素原子、C₁～C₁₂アルキル基（好ましくは、C₁～C₆アルキル基、

例えば、t-ブチル基）、C₆～C₁₄アリール基（好ましくは、C₆～C₁₀アリール基、例えば、フェニル基、ナフチル基）、5～14員の飽和または不飽和複素環式基（好ましくは、5～10員の飽和または不飽和複素環式基、例えば、キノリル基）を表す。

【0028】Zが表すC₆～C₁₄アリール基、C₃～C₆シクロアルキル基、5～14員の飽和または不飽和複素環式基は、置換されていてもよく、好ましい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、フッ素原子）、ニトロ基、アミノ基、C₁～C₁₂アルキル基（好ましくは、C₁～C₆アルキル基、例えば、ブチル基）、C₁～C₁₂アルコキシ基（好ましくは、C₆～C₁₀アルコキシ基、例えば、ブトキシ基、デシルオキシ基）、C₃～C₆シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロベンチルオキシ基）、C₆～C₁₄アリールオキシ基（好ましくは、C₆～C₁₀アリールオキシ基、例えば、フェノキシ基）、またはアラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ基）が挙げられる。

【0029】Zの置換基または置換基の一部としてのC₁～C₁₂アルキル基、C₁～C₁₂アルコキシ基、C₃～C₆シクロアルキル基、C₆～C₁₄アリール基、およびアラルキル基は、置換されていてもよく、好ましい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子）が挙げられる。置換されたZとしては、トリフルオロメチル基が挙げられる。

【0030】本発明による化合物の好ましい群としては、R¹が、ハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²が、C₁～C₄アルキル基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している化合物、R²が、C₁～C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表す化合物、およびR¹が、ハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²が、C₁～C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している化合物が挙げられる。

【0031】本発明による化合物の好ましい群としては、pが1であり、Xが結合、C₁～C₁₂アルキレン基（例えば、-(CH₂)₂-）、またはC₂～C₆アルケニレン基（例えば、-CH=CH-）を表す化合物（アミド化合物）が挙げられる。この場合、Zは、好ましくは、水素原子、C₆～C₁₄アリール基（例えば、フェニル基、ナフチル基）、C₃～C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基（例えば、キノリル基）を表す。

【0032】本発明による化合物の好ましい群としては、pが1であり、XがOまたはNHを表す化合物（ウレタン化合物、ウレア化合物）が挙げられる。この場

合、Zは、好ましくは、C₁—C_{1,2}アルキル基(例えば、t-ブチル基)、C₂—C₆アルケニル基、C₆—C_{1,4}アリール基(例えば、フェニル)、C₃—C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す。

【0033】本発明による化合物の好ましい群としては、pが0であり、Xが結合、C₁—C_{1,2}アルキレン基、またはC₂—C₆アルケニレン基を表す化合物(アミン化合物)が挙げられる。この場合、Zは、好ましくは、水素原子、C₆—C_{1,4}アリール基(例えば、フェニル基)、C₃—C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す。

【0034】本発明による化合物の好ましい例としては、また、nが0～2の整数を表し、R¹がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²がC₁—C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが1であり、Xが結合、C₁—C_{1,2}アルキレン基、またはC₂—C₆アルケニレン基を表し、Zが水素原子、C₆—C_{1,4}アリール基、C₃—C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す化合物、nが0～2の整数を表し、R¹がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²がC₁—C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが1であり、XがOまたはNHを表し、ZがC₁—C_{1,2}アルキル基、C₂—C₆アルケニル基、C₆—C_{1,4}アリール基、C₃—C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す化合物、およびnが0～2の整数を表し、R¹がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R²がC₁—C₄アルキル基を表し、R³およびR⁶が水素原子を表し、R⁴およびR⁵が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが0であり、Xが結合、C₁—C_{1,2}アルキレン基、またはC₂—C₆アルケニレン基を表し、Zが水素原子、C₆—C_{1,4}アリール基、C₃—C₆シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す化合物が挙げられる。

【0035】本発明による化合物の特に好ましい例は下記の通りである。

1. エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
2. エチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、

- ノリル)オキシ]フェニル}-2-{[3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}プロパンエート、
3. メチル 2-{[(E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
4. エチル 2-{[4-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
5. メチル 2-{[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
6. メチル 2-{[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
7. エチル 2-{[(3, 4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
8. メチル 2-{[(4-ブチルベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
9. メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{(2-フェノキシベンゾイル)アミノ}プロパンエート、
10. メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{(1-ナフチルカルボニル)アミノ}プロパンエート、
11. メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{(2-ナフチルカルボニル)アミノ}プロパンエート、
12. エチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{(3-キノリルカルボニル)アミノ}プロパンエート、
13. メチル 2-{(2-クロロベンゾイル)アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
14. メチル 2-{(3-クロロベンゾイル)アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
15. メチル 2-{[(4-クロロベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
16. メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{(2-フルオロベンゾイル)アミノ}プロパンエート、
17. メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{(3-フルオロベ

ンゾイル)アミノ]プロパンオエート、
 18. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- [(4-フルオロベンゾイル)アミノ]プロパンオエート、
 19. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- [(3-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパンオエート、
 20. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- [(4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパンオエート、
 21. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- [(4- (トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ]プロパンオエート、
 22. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- [(2-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパンオエート、
 23. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- [(3-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパンオエート、
 24. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- [(4-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパンオエート、
 25. メチル 2- [(3-アミノベンゾイル)アミノ] -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 26. メチル 2- [(2-アミノベンゾイル)アミノ] -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 27. エチル 2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ] -3- ヨードフェニル}プロパンオエート、
 28. エチル 3- {3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}プロパンオエート、
 29. エチル 2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ] -3- メトキシフェニル}プロパンオエート、
 30. エチル 2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ] -3- フルオロフェニル}プロパンオエート、
 31. エチル 2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -3- {3- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 32. エチル 2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、
 33. エチル 2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-シンノリニル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 34. メチル 2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -3- [(4- (4-キノリルオキシ)フェニル]プロパンオエート、
 35. ブチル 2- { (ベンゾイルアミノ) -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 36. メチル 2- { (3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパンイル)アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 37. メチル 2- { [3- (デシルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
 38. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- { (ヘプタノイルアミノ)プロパンオエート、
 39. メチル 2- { (ブチルアミノ) -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 40. メチル 3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -2- { (ウンデカノイルアミノ)プロパンオエート、
 41. メチル 2- { (ベンジルアミノ) -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 42. エチル 2- {アミノ-3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート、
 43. エチル 2- { (tert-ブトキシカルボニル)アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 44. エチル 2- { { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシアニリノ]カルボニル}アミノ} -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート、
 45. エチル 2- { [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ} -2- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、
 46. エチル 2- { (ベンゾイルアミノ) -2- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、
 47. エチル 2- { (3- [3- (シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ) -3- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、

シ) -4-メトキシフェニル]プロパンオイル}アミノ)-2
- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]
フェニル]アセテート、

48. エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)アセテート、および

49. エチル 2-アミノ-2-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテート。

【0036】本発明による化合物は、それらの酸付加塩および塩基付加塩であってもよい。酸付加塩としては、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタノスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

【0037】また、塩基付加塩としては、例えばアルカリ金属化合物との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩

など)、アルカリ土類金属化合物との塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩や有機塩基(例えばトリエチルアミン、エタノールアミンなど)との塩などを挙げることができる。

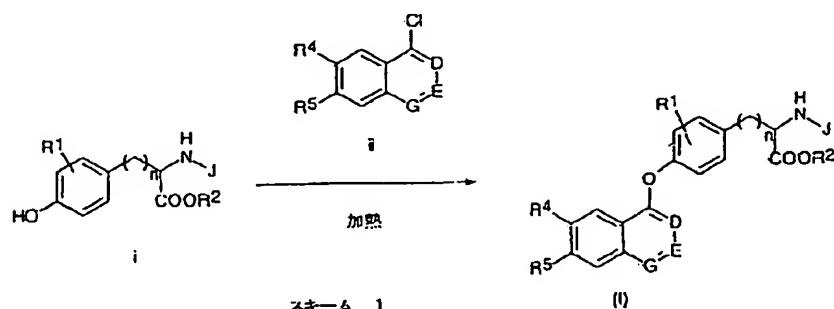
【0038】本発明による化合物は、溶媒和物であってもよい。溶媒和物としては、水和物やエタノール和物を挙げられる。

【0039】化合物の製造

本発明による化合物は、例えば、化合物iと化合物iiを適當な溶媒中（例えば、オキシレンなど）、もしくは無溶媒で、塩基性条件下（例えば4-ジメチルアミノピリジン存在下）加熱することにより製造できる（スキーム1）。スキーム1中、記号は式（I）で定義した内容を表し、Jは $-\text{CO}-\text{X}-\text{Z}$ （p、X、Zは式（I）で定義した内容を表す）を表す。

[0040]

【化3】

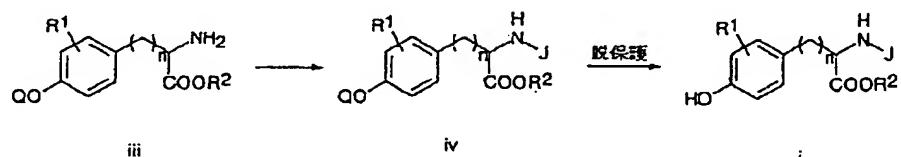


ここで用いた化合物 i は以下の方法により製造できる。即ち水酸基を適当な保護基 Q (例えば、t-ブチルやベンジルなど) により保護し、カルボキシル基を適当な置換基 R² (例えばメチルやエチル) で置換した化合物 ii i (例えばO-t-ブチルクロシンエチルエステルなど) に対し、公知の方法により適当なカルボン酸、カルボン酸塩化物またはカルボン酸無水物を作用させることにより対応するアミド化合物 ivを得る。化合物 iii に適当なアルキル化剤 (例えばベンジルプロマイドなど) を作用させるか、公知の方法により還元的アルキル化を行

うことによって対応する二級アミン化合物ivが得られる。また化合物iiiに対し、適当なイソシアナートを作用させるか、トリホスゲン処理後に適当なアミンを作用させることにより対応するウレア化合物ivが、トリホスゲン処理後に適当なアルコールを作用させることにより対応するウレタン化合物ivがそれぞれ得られる。得られた化合物ivの水酸基の保護基Qを除去することによりiを製造できる(スキーム2)。

[0041]

【化4】



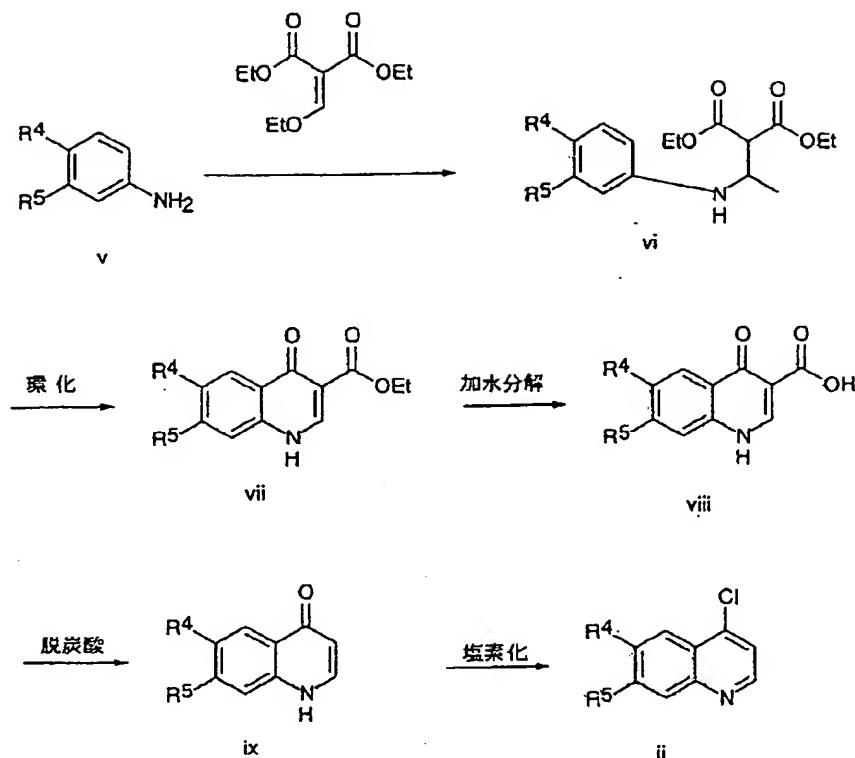
また化合物iiは、そのいくつかについては市販品から入手可能であり（例えば4-クロロキノリンはAldri
ch社から入手可能）、それ以外のものについては各種の既知の方法によって容易に製造することができる。

【0042】4-クロロキノリン誘導体の製造法は、例えば、*Org. Synth. Col. Vol. 3, 272 (1955)*、*Acta Chim. Hung.* 112, 241 (1986)などに記載されている。即ちスキーム

23に示すように適当な置換基を有するアニリン ν をエトキシメチレンマロン酸ジエチルと加熱することにより化合物viが得られる。化合物viを加熱閉環し化合物viiとした後、加水分解、脱炭酸を行うことによって4-キノリノン誘導体ixが得られる。4-キノリノン誘導体ixを常法（例えばオキシ塩化リンなど）によって塩素化することにより4-クロロキノリン誘導体iiを製造すること

ができる。
【0043】

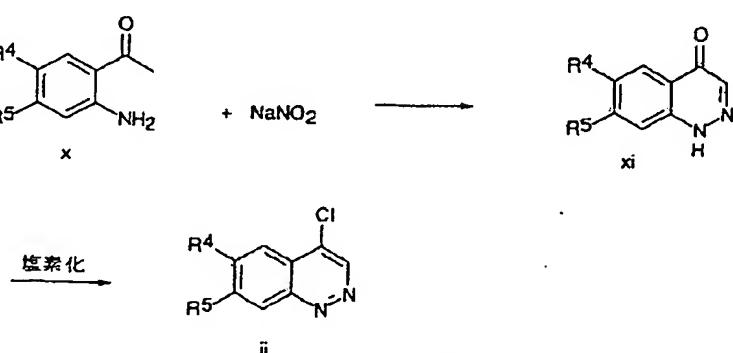
【化5】



4-クロロシンノリン誘導体の製造法は、J. Chem. Soc., 1954, 1381などに記載されている。即ち、スキーム4に示すように適当な置換基を有するo-アミノアセトフェノン x のアミノ基をジアゾ化することにより化合物xiが得られる。化合物xiを常法（例えばオキシ塩化リソ

スキーム3）によって塩素化することにより4-クロロシンノリン誘導体iiを製造することができる。

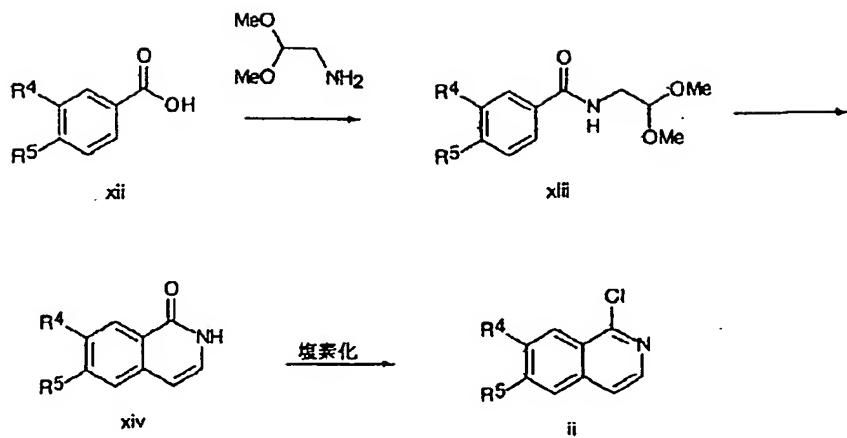
【0044】
【化6】



1-クロロイソキノリン誘導体は、以下のスキーム5の反応によって製造できる。即ち、適当な置換基を有する安息香酸xiiにアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールを作用させることにより化合物xiiiが得、次いで酸性条件下で閉環させることにより化合物xivが得られる。

化合物xivを常法（例えばオキシ塩化リソ）によって塩素化することにより1-クロロイソキノリン誘導体iiを製造することができる。

【0045】
【化7】



化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、ヒト肥満細胞および／またはヒト好酸球の脱顆粒を強く抑制する。

【0046】一方、肥満細胞の脱顆粒は、アレルギー性喘息（気管支喘息を含む）、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎（例えば、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎）、蕁麻疹、搔痒、アレルギー性結膜炎、アナフィラキシーなどのようなアレルギー性疾患や、気管支炎、急性気管支炎などの炎症性疾患の原因または増悪化の要因となっている（呼と循 44巻12号1240頁1996年、最新医学49巻臨時増刊号102頁1994年）。

【0047】また、好酸球の脱顆粒は、アレルギー性喘息（気管支喘息を含む）、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎（例えば、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎）などのアレルギー性疾患や、好酸球性肺炎、肺癌、ホジキン氏病、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、結節性動脈周囲炎、皮膚筋炎、好酸球性筋膜炎、木村病、自己免疫性水疱症（例えば、天疱瘡、類天疱瘡、妊娠性疱瘡、ジューリング疱瘡状皮膚炎）、乾癬など炎症を伴う疾患の原因または増悪化の要因となっている（日本臨床第51巻3号260頁1993年）。

【0048】更に、肥満細胞の脱顆粒抑制剤および好酸球の脱顆粒抑制剤は抗アレルギー剤および抗炎症剤として有用である（治療学第29巻、第2号、23頁、39頁(1995)）。

【0049】従って、本発明による化合物は抗アレルギー剤および抗炎症剤として有用である。

【0050】本発明のもう一つの態様として、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は、上記のような疾患（例えば、アレルギー性疾患や炎症性疾患）の治療および予防に使用することができる。なお、本発明においては、炎症性疾患の一部がアレルギー性疾患に含まれることがあり、アレルギー性疾患の一部が炎症性疾患に含まれることがある。

【0051】本発明による化合物は、合目的的な任意の

投与経路、具体的には、ヒト以外の動物の場合には腹腔内投与、皮下投与、静脈または動脈への血管内投与及び注射による局所投与などの方法が、またヒトの場合は静脈内投与、動脈内投与、注射による局所投与、腹腔、胸腔への投与、経口投与、吸入投与、皮下投与、筋肉内投与、舌下投与、経皮吸収、または直腸投与により投与することができる。本発明による化合物は、そのまま投与されてもよいが、薬理学上許容される担体とともに医薬組成物と処方されて投与されることが好ましい。医薬組成物の処方は、投与方法、投与目的を考慮して適宜決定されてよいが、例えば、注射剤、懸濁剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、吸入剤、軟膏剤、クリーム剤等の形態で投与することができる。

【0052】溶剤として、例えば水、生理食塩水等が、可溶化剤としては、例えばエタノール、ポリソルベート剤が、賦形剤としては、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニトール、マルトース、リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム等が、結合剤としては、例えばデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム等が、崩壊剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等が、安定剤としては、例えば乳糖、マンニトール、マルトース、ポリソルベート類、マクロゴール類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等があげられる。また、必要に応じて、グリセリン、ジメチルアセトアミド、70%乳酸ナトリウム、界面活性剤、塩基性物質（例えば、エチレンジアミン、エタノールアミン、炭酸ナトリウム、アルギニン、メグルミン、トリスアミノメタン）を添加することもできる。これらの成分を用いて、注射剤、錠剤、顆粒剤、吸入剤またはエアゾール剤、カプセル剤等の剤型に製造することができる。

【0053】化合物の投与量は、種々の状況を勘案して、連続的または間欠的に投与したときに総投与量が一定量を越えないように定められる。具体的には、成人1

日あたり0.01～500mg程度である。定量噴霧式吸入剤では、1噴霧0.01～0.5mlになるように調節され、1噴霧あたり0.001～10mg程度である。使用される正確な投与量は、投与経路、投与方法、患者の年令、体重及び症状に依存し、臨床医師または獣医師により決定される。

【0054】本発明によれば、有効量の式(I)の化合物またはその薬理学上許容しうる塩もしくは溶媒和物を、炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患に罹ったヒトまたはヒト以外の動物に投与することを含む、これらの疾患の治療法が提供される。式(I)の化合物の投与方法は上記記載に準じて行うことができる。

【0055】

【実施例】本発明を下記例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0056】下記例において、次の略語を用いる。DMSO：ジメチルスルホキシド、DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、WSC·HC1：1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド。

【0057】下記例において用いた試薬はすべて市販品または市販品から合成したものを用いた。

合成例1 エチル 6, 7-ジメトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボキシレート 3, 4-ジメトキシアニリン (Aldrich社) (15.0g) とジエチルエトキシメチレンマロネート (Aldrich社) (23.8ml) を120℃で1時間攪拌した。ジフェニルエーテル (150ml) を加え、270℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、ジエチルエーテルを加え、結晶を濾集し、表題化合物を13.5g、84%の収率で得た。

【0058】合成例2 6, 7-ジメトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸

合成例1で得たエチル 6, 7-ジメトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボキシレート (19.8g) にメタノール (160ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (240ml) を加え、1.5時間加熱還流した。室温に冷却の後、10%塩酸 (480ml) を加え、析出した結晶を濾集し、表題化合物を16.7g、97%の収率で得た。

【0059】合成例3 6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロキシ-4-キノリノン

合成例2で得た6, 7-ジメトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸 (20.0g) にジフェニルエーテル (250ml) を加え、280℃で30分間攪拌した。室温に冷却の後反応液にメタノール (20ml)、クロロホルム (60ml) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を8.2g、48%の収率で得た。

【0060】合成例4 4-クロロ-6, 7-ジメトキ

シキノリン

合成例3で得た6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロキシ-4-キノリノン (7.72g) にオキシ塩化リン (10.5ml) を加え、30分間加熱還流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧留去し、得られた油状物をクロロホルムに溶解した。氷冷下水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した後、クロロホルムで抽出した。水層を10%水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。それぞれのクロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を7.5g、89%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.36 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 223 (M⁺)

【0061】合成例5 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ安息香酸

イソバニリン (5.3g) (Aldrich社) をDMSO (40ml) に溶解し、シクロペンチルプロマイド (4.5ml)、ヨウ化カリウム (300mg)、炭酸カリウム (7.22g) を加え、70℃で23時間攪拌した。室温に冷却の後、反応液にトルエンを加え、2規定水酸化カリウム水溶液で洗浄した。水層をトルエンで抽出し、それぞれのトルエン層をあわせて水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、トルエンを減圧留去した。得られた油状物を80%酢酸 (60ml) に溶解し、スルファミン酸 (3.87g) と亜塩素酸ナトリウム (3.61g) の水溶液 (30ml) を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えて析出した結晶を濾集し、酢酸エチルに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を塩酸で酸性にした後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を5.24g、収率63%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.59-1.67 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.83-4.87 (m, 1H), 6.90 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H)

【0062】合成例6 エチル 2-[[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンオエート

合成例5で得た3-シクロペンチルオキシ-2-メトキシ安息香酸 (1.0g) をDMSO (50ml) に溶解

し、チロシンエチルエステル (1. 77 g)、HOBT (630 mg)、WSC·HC1 (1. 22 g) を加え、室温で1. 5時間攪拌した。室温に冷却の後水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1. 77 g、収率9.8%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1. 29 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 61 (bs, 4H), 1. 78-1. 98 (m, 4H), 3. 13 (dd, J=5. 5, 14. 0Hz, 1H), 3. 19 (dd, J=5. 5, 14. 0Hz, 1H), 3. 87 (s, 3H), 4. 21 (dd, J=7. 3, 14. 0Hz, 2H), 4. 79-4. 82 (m, 1H), 5. 00 (dt, J=5. 5, 7. 9Hz, 1H), 6. 51 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 71-6. 74 (m, 2H), 6. 83 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 99 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 21 (dd, J=1. 8, 8. 5Hz, 1H), 7. 34 (d, J=1. 8Hz, 1H)

【0063】実施例1 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート (1)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (合成例4) (3.14 mg)、エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンエート (合成例6) (6.00 mg)、4-ジメチルアミノビリジン (2.06 mg) をo-キシレン (6 ml) に加え、180°Cで5時間攪拌した。室温に冷却の後、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4.82 mg、収率5.5%で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1. 32 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 58-1. 63 (m, 2H), 1. 79-1. 98 (m, 6H), 3. 24 (dd, J=5. 5, 14. 0Hz, 1H), 3. 36 (dd, J=5. 5, 14. 0Hz, 1H), 3. 88 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 4. 24-4. 28 (m, 2H), 4. 81-4. 85 (m, 1H), 5. 07 (dd, J=5. 5, 12. 8Hz, 1H), 6. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 58 (d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 85 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 10 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 24-7. 28 (m, 3H), 7. 38 (d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 53 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H)

H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 614 (M⁺)

【0064】合成例7 3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸

イソパニリン (2. 08 g) と3-プロモベンタン (2. 55 ml) を用い、合成例5と同様の方法で、表題化合物を1. 93 g、収率5.9%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 0. 99 (t, J=7. 3Hz, 6H), 1. 67-1. 80 (m, 4H), 3. 93 (s, 3H), 4. 19 (m, 1H), 6. 91 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 61 (d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 74 (dd, J=1. 8, 8. 6Hz, 1H)

【0065】実施例2 エチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}プロパンエート (2)

合成例7で得た3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸 (2.31 mg) と4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (合成例4) (1.47 mg) を用いて実施例1と同様の方法で、表題化合物を1.55 mg、4.7%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 0. 96 (dt, J=2. 4, 7. 3Hz, 6H), 1. 33 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 71 (m, 4H), 3. 25 (dd, J=5. 5, 14. 0Hz, 1H), 3. 36 (dd, J=5. 5, 14. 0Hz, 1H), 3. 89 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 4. 18-4. 20 (m, 1H), 4. 24-4. 28 (m, 2H), 5. 07 (dd, J=5. 5, 12. 8Hz, 1H), 6. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 60 (d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 86 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 11 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 24 (d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 26 (d, J=6. 7Hz, 2H), 7. 41 (d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H)

【0066】合成例8 メチル (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパンエート

合成例5で得られた3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾアルデヒド (1. 02 g) をTHF (2.0 ml) に溶解し、(トリフェニルfosfoniumリドン) 酢酸メチル (3. 1 g) を加え70°Cで12時間攪拌した。室温に冷却の後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を1. 31 g、定量的な収率で得た。

【0067】合成例9 (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペン酸

合成例8で得られたメチル (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノエート (1.31g) をメタノール (25ml) に溶解し、2規定水酸化カリウム水溶液 (4.75ml) を加え、室温で10時間攪拌した。水を加えジエチルエーテルで洗浄し、水層を塩酸で酸性に調整した後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を1.01g、収率81%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.63 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 4.79-4.81 (m, 1H), 6.28 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=15.9Hz, 1H)

【0068】合成例10 メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノイル)アミノ) プロパンオエート

合成例9で得られた (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペン酸 (405mg) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、O-tert-ブチル-チロシンメチルエステル塩酸塩 (Kokusan Chemicals社) (578mg)、WSC-HCl (387mg) を加え室温で2時間攪拌した。飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を501mg、66%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.33 (s, 9H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 6H), 3.16 (dd, J=2.4, 5.5Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.78-4.81 (m, 1H), 5.00 (dt, J=5.5, 7.9Hz, 1H), 6.00 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.23 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 3H), 7.05 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.54 (d, J=15.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 358 (M⁺)

【0069】合成例11 メチル 2-((E)-3-

-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノイル)アミノ) -3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンオエート

合成例10で得られたメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノイル)アミノ) プロパンオエート (450mg) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を395mg、収率99%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.59-1.66 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 6H), 3.11 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.17 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.79-4.81 (m, 1H), 5.01 (dt, J=5.5, 7.3Hz, 1H), 6.04 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.24 (d, J=15.3Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.03 (d, J=2.4, 8.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.4, 8.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=15.3Hz, 1H)

【0070】実施例3 メチル 2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノイル)アミノ) -3-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパンオエート (3)

合成例11で得たメチル 2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノイル)アミノ) -3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンオエート (372mg) と4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (合成例4) (233mg) を用いて、実施例1と同様の方法で、表題化合物を52mg、収率29%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.58-1.64 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 6H), 3.20 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.33 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.78-4.80 (m, 1H), 5.07 (dt, J=5.5, 7.3Hz, 1H), 6.11 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.26 (d, J=15.3Hz, 1H), 6.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=

1. 8, 8. 5 Hz, 1 H), 7. 12 (d, J=8. 5 Hz, 2 H), 7. 24-7. 26 (m, 2 H), 7. 55 (s, 2 H), 7. 56 (d, J=15. 3 Hz, 1 H), 8. 47 (d, J=5. 5 Hz, 1 H)

【0071】合成例12 4-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ安息香酸

バニリン (1. 53 g) を用いて、合成例5と同様な方法で表題化合物を 2. 15 g、収率 88% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1. 59-1. 68 (m, 2 H), 1. 81-2. 03 (m, 6 H), 3. 91 (s, 3 H), 4. 86 (t t, J=3. 1, 6. 1 Hz, 1 H), 6. 91 (d, J=8. 5 Hz, 1 H), 7. 58 (d, J=1. 8 Hz, 1 H), 7. 73 (d d, J=1. 8, 8. 5 Hz, 1 H)

【0072】合成例13 エチル 2-{[4-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンオエート

合成例12で得た4-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ安息香酸 (200 mg) を用いて、合成例6と同様な方法で、表題化合物を 370 mg、定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1. 29 (t, J=7. 3 Hz, 3 H), 1. 56-1. 64 (m, 2 H), 1. 79-1. 99 (m, 5 H), 3. 13 (d d, J=5. 5, 14. 0 Hz, 1 H), 3. 19 (d d, J=6. 1, 14. 0 Hz, 1 H), 3. 86 (s, 3 H), 4. 20 (d, J=7. 9 Hz, 1 H), 4. 22 (d d, J=1. 2, 7. 9 Hz, 1 H), 4. 81 (d q, J=3. 1, 6. 1 Hz, 1 H), 4. 99-5. 03 (m, 1 H), 6. 52 (d, J=7. 3 Hz, 1 H), 6. 71-6. 74 (m, 2 H), 6. 84 (d, J=7. 3 Hz, 1 H), 7. 00 (d, J=8. 5 Hz, 2 H), 7. 20 (d d, J=1. 8, 7. 9 Hz, 1 H), 7. 35 (d, J=1. 8 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 427 (M⁺)

【0073】実施例4 エチル 2-{[4-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシフェニル]プロパンオエート (4)}

合成例13で得たエチル 2-{[4-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンオエート (250 mg) と4-クロロ6, 7-ジメトキシキノリン (合成例4) (131 mg) を用いて実施例1と同様な方法で、表題化合物を 156 mg、43% の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1. 33 (t, J=7. 0 Hz, 3 H), 1. 57-1. 66 (m, 2 H), 1. 79-2. 01 (m, 6 H), 3. 25 (d d, J=5. 5, 13. 4 Hz, 1 H), 3.

36 (d d, J=5. 8, 13. 7 Hz, 1 H), 3. 89 (s, 3 H), 4. 05 (s, 3 H), 4. 07 (s, 3 H), 4. 22-4. 30 (m, 2 H), 4. 78-4. 84 (m, 1 H), 5. 08 (d t, J=5. 8, 7. 3 Hz, 1 H), 6. 47 (d, J=5. 5 Hz, 1 H), 6. 61 (d, J=7. 3 Hz, 1 H), 6. 86 (d, J=7. 9 Hz, 1 H), 7. 12 (d, J=8. 5 Hz, 2 H), 7. 21-7. 29 (m, 3 H), 7. 40 (d, J=2. 4 Hz, 1 H), 7. 52 (s, 1 H), 7. 54 (s, 1 H), 8. 48 (d, J=5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 614 (M⁺)

【0074】合成例14 3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド

イソバニリン (1. 0 g) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1. 09 g)、ベンジルプロマイド (0. 94 mL) を加え、50 分間加熱還流した。室温に冷却の後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を 1. 61 g、定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3. 97 (s, 3 H), 5. 20 (s, 2 H), 6. 99 (d, J=7. 9 Hz, 1 H), 7. 32-7. 34 (m, 1 H), 7. 36-7. 40 (m, 2 H), 7. 44-7. 48 (m, 4 H), 9. 82 (s, 1 H)

【0075】合成例15 3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ安息香酸

合成例14で得た3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド (1. 61 g) を用いて、合成例5と同様の手法で表題化合物を 1. 26 g、73% の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3. 84 (s, 3 H), 5. 13 (s, 2 H), 7. 07 (d, J=8. 5 Hz, 1 H), 7. 32-7. 35 (m, 1 H), 7. 39-7. 42 (m, 2 H), 7. 45 (d, J=6. 7 Hz, 2 H), 7. 53 (d, J=1. 8 Hz, 1 H), 7. 57 (d d, J=1. 8, 8. 5 Hz, 1 H)

【0076】合成例16 メチル 2-{[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパンオエート

合成例15で得た3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ安息香酸 (1. 26 g) を用いて、合成例10と同様な方法で表題化合物を定量的に 2. 53 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1. 32 (s, 9 H), 3. 16 (d d, J=6. 1, 14. 0 Hz, 1 H), 3. 21 (d d, J=6. 1, 14. 0 Hz, 1 H), 3. 74 (s, 3 H), 3. 92

(s, 3H), 5.01 (d, J=6.1, 7.9Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.42 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.21 (dd, J=2.4, 7.9Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.3Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 491 (M⁺)

【0077】合成例17 メチル 2-{[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンエート

合成例16で得たメチル 2-{[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパンエート (2.50mg) を用いて、合成例11と同様な方法で表題化合物を定量的に 2.24mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.11 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.19 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.01 (dt, J=5.5, 7.3Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.46 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.24 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.36 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.40 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.3Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 435 (M⁺)

【0078】実施例5 メチル 2-{[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-(4-[(6-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパンエート (5)

合成例17で得たメチル 2-{[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンエート (1.90mg) を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を 50.7mg、19%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.22 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.34 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.08 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.08 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.43 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.53 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.9Hz, 1H),

7.09 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.43-7.44 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 622 (M⁺)

【0079】合成例18 メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパンエート

合成例16で得たメチル 2-{[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパンエート (2.51g) を酢酸エチル (2.0ml) に溶解し、水酸化パラジウム (2.51mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除き、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物を 1.58g、77%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.32 (s, 9H), 3.16 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.21 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.03 (dt, J=5.5, 7.3Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.27 (d, J=11.0Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M⁺)

【0080】合成例19 メチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパンエート

合成例18で得たメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパンエート (3.00mg) とヨウ化ブチル (0.1ml) を用い、合成例14と同様の手法で表題化合物を 3.37mg、98%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 3.18 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.22 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.05 (t, J=6.7Hz, 2H), 5.02 (dt, J=5.5, 7.3Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.02 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.17 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H),

H) , 7. 36 (d, J=1. 8 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M⁺)

【0081】合成例20 メチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンエート

合成例19で得られたメチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパンエート (303 mg) を用いて、合成例11と同様な方法で表題化合物を 290 mg、ほぼ定量的な収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.45-1.52 (m, 2 H), 1.80-1.86 (m, 2 H), 3.13 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.20 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.04 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 5.03 (dt, J=5.5, 7.3 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.21 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M⁺)

【0082】実施例6 メチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (6)

合成例20で得たメチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンエート (255 mg) を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を 68 mg、18%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.45-1.52 (m, 2 H), 1.80-1.86 (m, 2 H), 3.24 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.06 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 5.10 (dd, J=5.5, 12.8 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 588 (M⁺)

【0083】合成例21 エチル 2-[(3,4-ジ

メトキシベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンエート

3,4-ジメトキシ安息香酸 (150 mg) を用いて、合成例6と同様の方法で表題化合物を 308 mg、定量的な収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 3.13 (dd, J=4.9, 13.4 Hz, 1 H), 3.20 (dd, J=4.9, 13.4 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.22 (dd, J=7.3, 13.4 Hz, 2 H), 5.01 (dt, J=4.9, 7.3 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.71-6.74 (m, 2 H), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.23 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 373 (M⁺)

【0084】実施例7 エチル 2-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (7)

合成例21で得たエチル 2-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンエート (250 mg) を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を 179 mg、48%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 3.25 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.36 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 4.25 (dd, J=2.4, 7.3 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J=2.4, 7.3 Hz, 1 H), 5.08 (dd, J=5.5, 12.8 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.53 (bs, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 560 (M⁺)

【0085】合成例22 メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(4-ブチルベンゾイル)アミノ]プロパンエート

p-ブチル安息香酸 (103 mg) をDMF (3 ml) に溶解し、O-tert-ブチル-チロシンメチルエスチル塩酸塩 (Kokusan Chemicals社) (200 mg)、WSC-HCl (134 mg)、HO

Bt (7.8 mg)、トリエチルアミン (0.1 ml) を加え室温で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を 20.4 mg、86%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.56-1.62 (m, 4H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.18 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.23 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.14 (dt, J=5.9, 7.6Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 411 (M⁺)

【0086】合成例23 メチル 2-[(4-ブチルベンゾイル) アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンエート

合成例22で得たメチル 3-[4-(tert-ブキシ)フェニル]-2-[(4-ブチルベンゾイル) アミノ]プロパンエート (18.0 mg) を用いて、合成例11と同様の方法で表題化合物を 15.4 mg、98%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.92 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.3Hz, 1H), 1.37 (t, J=7.3Hz, 1H), 1.56-1.63 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.13 (dd, J=5.4, 14.1Hz, 1H), 3.21 (dd, J=5.4, 14.1Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.06 (dt, J=5.4, 7.6Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 355 (M⁺)

【0087】実施例8 メチル 2-[(4-ブチルベンゾイル) アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (8)

合成例23で得たメチル 2-[(4-ブチルベンゾイル) アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンエート (13.0 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を 7.3 mg、37%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.90 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.27-1.38 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 2H), 2.

6.3 (t, J=7.7Hz, 2H), 3.22 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.35 (dd, J=5.9, 13.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.07-5.13 (m, 1H), 6.41 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.46 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 542 (M⁺)

【0088】合成例24 メチル 3-[4-(tert-ブキシ)フェニル]-2-[(2-フェノキシベンゾイル) アミノ]プロパンエート

2-フェノキシ安息香酸 (12.4 mg) を用いて、合成例22と同様の方法で表題化合物を 28.0 mg、定量的な収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.24 (s, 9H), 3.06 (dd, J=6.6, 13.9Hz, 1H), 3.13 (dd, J=5.4, 13.9Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 5.01 (dt, J=5.4, 6.6Hz, 1H), 6.66-6.69 (m, 2H), 6.76 (dd, J=1.0, 8.3Hz, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 8.20 (dd, J=1.7, 8.1Hz, 1H), 8.24 (d, J=7.3Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 447 (M⁺)

【0089】合成例25 メチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(2-フェノキシベンゾイル) アミノ]プロパンエート

合成例24で得たメチル 3-[4-(tert-ブキシ)フェニル]-2-[(2-フェノキシベンゾイル) アミノ]プロパンエート (25.4 mg) を用いて、合成例11と同様な方法で表題化合物を 21.3 mg、95%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.02 (dd, J=6.9, 13.9Hz, 1H), 3.12 (dd, J=5.4, 13.9Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.00 (dt, J=5.4, 6.6Hz, 1H), 6.44-6.48 (m, 2H), 6.76 (dd, J=0.7, 8.3Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 8.18 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.1Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 391 (M⁺)

【0090】実施例9 メチル 3-[4-[(6,7-

ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-2-[(2-フェノキシベンゾイル)アミノ]プロパンエート
(9)

合成例25で得たメチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(2-フェノキシベンゾイル)アミノ]プロパンエート(187mg)を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を92mg、33%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.14 (dd, J=6.5, 13.8Hz, 1H), 3.28 (dd, J=5.1, 13.9Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.08-5.14 (m, 1H), 6.28 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.78 (dd, J=1.0, 8.3Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.11-7.39 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.22 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 578 (M⁺)

【0091】合成例26 メチル 3-[4-(tert-ブキシ)フェニル]-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパンエート

1-ナフタレンカルボン酸(0.13ml)を用いて、合成例10と同様の方法で表題化合物を296mg、定量的な収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.33 (s, 9H), 3.18 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.34 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.17 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.85-7.86 (m, 1H), 7.90 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 405 (M⁺)

【0092】合成例27 メチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパンエート

合成例26で得たメチル 3-[4-(tert-ブキシ)フェニル]-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパンエート(253mg)を用いて、合成例11と同様な方法で表題化合物を212mg、98%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.11 (dd, J=6.7, 14.0Hz, 1H), 3.32 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.8

1 (s, 3H), 5.17-5.21 (m, 1H), 6.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.53 (dd, J=1.2, 6.7Hz, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.90 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 349 (M⁺)

【0093】実施例10 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパンエート
(10)

合成例27で得たメチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパンエート(176mg)を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を84mg、30%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.24 (dd, J=6.7, 14.0Hz, 1H), 3.47 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.26 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 6.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (dd, J=6.7, 7.9Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.59 (d, J=6.7Hz, 2H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.44 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 536 (M⁺)
【0094】実施例11 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(2-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパンエート
(11)

2-ナフタレンカルボン酸(100mg)を合成例9の化合物の代わりに用いて、順に合成例10、合成例11、実施例1の方法に従い、表題化合物を55mg、2%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.27 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.42 (dd, J=5.9, 13.9Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.15-5.21 (m, 1H), 6.41 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.79 (dd, J=1.7, 8.5Hz, 1H), 7.84-7.92

(m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 536 (M⁺)

【0095】実施例12 メチル 3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-2-[(3-キノリカルボニル)アミノ]プロパンエート (12)

3-キノリンカルボン酸 (210 mg) を合成例5の化合物の代わりに用いて、順に合成例6、実施例1の方法に従い表題化合物を 60 mg、10%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.36 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.30 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 5.16 (dd, J=6.1, 12.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.9 Hz, 1H) 7.13 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.91-7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.22 (d, J=1.8 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 551 (M⁺)

【0096】合成例28 メチル 3-[4-(tert-ブロキシ)フェニル]-2-[(2-クロロベンゾイル)アミノ]プロパンエート

O-tert-ブチル-チロシンメチルエステル塩酸塩 (Kokusian Chemicals社) (200 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、o-クロロベンゾイルクロリド (0.1 ml)、トリエチルアミン (0.21 ml) を加え室温で1時間攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を 285 mg、定量的な収率で得た。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.32 (s, 9H), 3.17 (dd, J=6.1, 14.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=6.1, 14.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.05 (dd, J=6.1, 13.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.91-6.92 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.29 (dt, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J=1.8, 7.3 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 389 (M⁺)

【0097】実施例13 メチル 2-[(2-クロロベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (13)

合成例28で得たメチル 3-[4-(tert-ブロキシ)フェニル]-2-[(2-クロロベンゾイル)アミノ]プロパンエート (227 mg) を合成例10の化合物の代わりに用いて、順に合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を 85 mg、24%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.24 (dd, J=6.1, 14.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=6.1, 14.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.13 (dd, J=6.1, 14.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.3 Hz, 1H) 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 6H), 7.50 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (dd, J=1.8, 7.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 520 (M⁺)

【0098】実施例14 メチル 2-[(3-クロロベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (14)

m-クロロ安息香酸 (91 mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を 76 mg、31%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.22 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=5.8, 13.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.08 (dt, J=5.5, 7.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 520 (M⁺)

【0099】実施例15 メチル 2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (15)

p-クロロ安息香酸 (91 mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施

例1の方法にしたがって表題化合物を63mg、27%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.23 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.38 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.10 (dd, J=5.5, 12.8Hz, 1H), 6.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.70 (d, J=6.7Hz, 2H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 520 (M⁺)
【0100】実施例16 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(2-フルオロベンゾイル)アミノ]プロパンエート (16)

o-フルオロ安息香酸 (0.1ml) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を94mg、30%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.24 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.36 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.12-5.16 (m, 1H), 6.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.21-7.40 (m, 4H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.02 (dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 504 (M⁺)
【0101】実施例17 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(3-フルオロベンゾイル)アミノ]プロパンエート (17)

m-フルオロ安息香酸 (0.1ml) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を71mg、24%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.22 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.56 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.08 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 6.42 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19-7.26

(m, 3H), 7.37-7.51 (m, 5H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 504 (M⁺)
【0102】実施例18 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]プロパンエート (18)

p-フルオロ安息香酸 (0.1ml) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を58mg、19%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.24 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.37 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.10 (dd, J=5.5, 12.8Hz, 1H), 6.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 4H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 8.48 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 504 (M⁺)
【0103】実施例19 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパンエート (19)

m-メトキシ安息香酸 (88mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を69mg、30%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.22 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.36 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.07-5.13 (m, 1H), 6.41 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 516 (M⁺)
【0104】実施例20 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパンエート (20)

p-メトキシ安息香酸 (88mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実

施例1の方法にしたがって表題化合物を69mg、23%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.23 (dd, J=5.5, 14.1Hz, 1H), 3.36 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.12 (dt, J=5.5, 7.9Hz, 1H), 6.43 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.55 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.48 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 516 (M⁺)

【0105】実施例21 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}プロパンエート (21)

p-トリフルオロメチル安息香酸 (88mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を57mg、25%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.26 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.40 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.12 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 6.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.25 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.72 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.87 (d, J=7.9Hz, 2H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 554 (M⁺)

【0106】実施例22 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[2-ニトロベンゾイル]アミノ}プロパンエート (22)

o-ニトロベンゾイルクロリド (0.1ml) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を60mg、19%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.29 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.41 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.15-5.21 (m, 1H), 6.

4.5-6.49 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.48-7.70 (m, 4H), 8.08 (dd, J=1.2, 8.1Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 531 (M⁺)

【0107】実施例23 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパンエート (23)}

m-ニトロベンゾイルクロリド (155mg) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を92mg、27%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.26 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.38 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.11 (dt, J=5.5, 7.9Hz, 1H), 6.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (t, J=7.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.33-8.38 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.54 (t, J=1.8Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 531 (M⁺)

【0108】実施例24 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[(4-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパンエート (24)}

p-ニトロベンゾイルクロリド (155mg) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を85mg、25%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.27 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.40 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.12 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 6.48 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.91 (dd, J=1.8, 6.7Hz, 2H), 8.29 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 531 (M⁺)

【0109】実施例25 メチル 2-{[(3-アミノ

ベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート(25)

実施例23で得たメチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパンオエート(6.8mg)を酢酸エチル-THF-メタノールの混合溶媒(4mL、2:1:1)に溶解し、水酸化パラジウム(7mg)を加え水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除き、反応液を減圧濃縮の後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1.7mg、26%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.11 (dd, J=5.6, 13.7Hz, 1H), 3.30 (dd, J=5.6, 13.7Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.05 (dd, J=5.6, 13.7Hz, 1H), 6.32 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 501 (M⁺)

【0110】実施例26 メチル 2-{(2-アミノベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート(26)

実施例22で得たメチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(2-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパンオエート(3.6mg)をTHF(2mL)に溶解し、水酸化パラジウム(3mg)を加え水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除いた後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を2.4mg、69%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.20 (dd, J=6.0, 13.8Hz, 1H), 3.34 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.03-5.09 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.42 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 501 (M⁺)

【0111】合成例29 3-ヨード-チロシンエチル

エステル

3-ヨード-チロシン(1.0g)をエタノールに懸濁し、少量の濃硫酸を加え25時間加熱還流した。室温に冷却の後氷冷した飽和炭酸水素水溶液に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し、表題化合物を1.06g、96%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.26 (t, J=7.3Hz, 3H), 2.76 (dd, J=7.3, 14.0Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.65 (dd, J=5.5, 7.3Hz, 1H), 4.17 (dd, J=7.3, 14.0Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06 (dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.8Hz, 1H)

【0112】実施例27 エチル 2-{[3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンオエート(27)

合成例29で得た3-ヨード-チロシンエチルエステル(2.84mg)を合成例5の化合物の代わりに用いて、順に合成例6、実施例1の方法に従い、表題化合物を1.38mg、50%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.34 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.78-2.00 (m, 5H), 3.22 (dd, J=5.2, 13.7Hz, 1H), 3.32 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.82-4.87 (m, 1H), 5.05 (dt, J=6.1, 6.7Hz, 1H), 6.31 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.85 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.39 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.76 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.48 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 740 (M⁺)

【0113】実施例28 エチル 3-{(3-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}プロパンオエート(28)

3-クロロ-チロシン塩酸塩を3-ヨード-チロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法に従い、表題化合物を1.31mg、39%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.3

4 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 61-2. 05 (m, 8H), 3. 23 (dd, J=5. 6, 13. 9 Hz, 1H), 3. 35 (dd, J=5. 6, 13. 9 Hz, 1H), 3. 89 (s, 3H), 4. 06 (s, 6H), 4. 28 (dd, J=7. 3, 13. 9Hz, 2H), 4. 84-4. 85 (m, 1H), 5. 06 (dd, J=5. 6, 13. 3Hz, 1H), 6. 29 (d, J=5. 1Hz, 1H), 6. 64 (d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 86 (d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 17 (bs, 2H), 7. 28 (d, J=1. 9Hz, 1H), 7. 37 (bs, 1H), 7. 39 (d, J=1. 9Hz, 1H), 7. 45 (s, 1H), 7. 58 (s, 1H), 8. 48 (d, J=5. 1Hz, 1H)

【0114】実施例29 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-メトキシフェニル}プロパンエート (29)

3-メトキシーチロシンを3-ヨードーチロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法にしたがい、表題化合物を7.6mg、28%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1. 31 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 54-1. 97 (m, 8H), 3. 23 (dd, J=5. 5, 14. 0 Hz, 1H), 3. 35 (dd, J=6. 1, 14. 0 Hz, 1H), 3. 64 (s, 3H), 3. 86 (s, 3H), 4. 03 (s, 6H), 4. 21-4. 28 (m, 2H), 4. 78-4. 83 (m, 1H), 5. 03-5. 08 (m, 1H), 6. 26 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 57 (d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 79 (dd, J=1. 8, 8. 5Hz, 1H), 6. 82 (s, 1H), 6. 83-6. 86 (m, 1H), 7. 06 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 22 (d, J=2. 4Hz, 1H), 7. 38 (d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 58 (s, 1H), 8. 41 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 644 (M⁺)

【0115】実施例30 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フルオロフェニル}プロパンエート (30)

3-フルオローチロシンを3-ヨードーチロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法にしたがい、表題化合物を1.06mg、33%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1. 31 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 52-1. 98 (m, 8H), 3. 22 (dd, J=5. 5, 14. 0

Hz, 1H), 3. 34 (dd, J=5. 8, 13. 7 Hz, 1H), 3. 86 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 25 (q, J=7. 1Hz, 2H), 4. 79-4. 83 (m, 1H), 5. 05 (dt, J=6. 1, 6. 7Hz, 1H), 6. 36 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 60 (d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 85 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 02 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 08 (dd, J=1. 8, 11. 0Hz, 1H), 7. 16 (t, J=8. 2Hz, 1H), 7. 25 (d, J=2. 4Hz, 1H), 7. 37 (d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 46 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 632 (M⁺)

【0116】実施例31 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{3-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート (31)

m-チロシンを3-ヨードーチロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法にしたがい、表題化合物を1.29mg、38%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1. 23 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 52-1. 96 (m, 8H), 3. 20 (dd, J=5. 5, 14. 0 Hz, 1H), 3. 33 (dd, J=5. 8, 13. 7 Hz, 1H), 3. 84 (s, 3H), 4. 01 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 08-4. 23 (m, 2H), 4. 76-4. 81 (m, 1H), 5. 04 (dt, J=6. 1, 7. 3Hz, 1H), 6. 40 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 55 (d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 74 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 97-6. 99 (m, 1H), 7. 06 (dd, J=2. 1, 8. 3Hz, 2H), 7. 15 (dd, J=2. 1, 8. 2Hz, 1H), 7. 33-7. 37 (m, 2H), 7. 45 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 8. 42 (d, J=5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 614 (M⁺)

【0117】合成例30 1-クロロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン

3, 4-ジメトキシ安息香酸 (Aldrich社) (3. 04g) を塩化メチレン (60ml) に溶解し、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (Aldrich社) (2. 18ml) とWSC·HCl (3. 85g) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られたN1-(2, 2-ジメトキシエチル)-3, 4-ジメトキシベンズアミド (3. 34

g) に濃硫酸 (7. 0 ml) を加え、70°Cで12時間攪拌した。室温に冷却の後、氷水を加え、クロロホルムで抽出した。飽和炭酸水素水溶液で中和、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた6, 7-ジメトキシ-1, 2-ジヒドロキシ-1-イソキノリノン (1. 09 g) にオキシ塩化リン (5. 0 ml) を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに溶解の後、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。これをクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を 909 mg、25%の収率で得た。

【0118】実施例32 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリノル)オキシ]フェニル}プロパンエート (32)

1-クロロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリン (合成例30) (131 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で、表題化合物を 81 mg、22%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1. 33 (t, J = 7. 3 Hz, 3H), 1. 55-2. 02 (m, 8H), 3. 26-3. 33 (m, 2H), 3. 88 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 25 (q, J = 7. 1 Hz, 2H), 4. 81-4. 87 (m, 1H), 5. 09 (dt, J = 5. 5, 7. 9 Hz, 1H), 6. 63 (d, J = 7. 3 Hz, 1H), 6. 85 (d, J = 8. 6 Hz, 1H), 7. 08 (s, 1H), 7. 14-7. 24 (m, 5H), 7. 28 (dd, J = 2. 2, 8. 3 Hz, 1H), 7. 39 (d, J = 1. 8 Hz, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 83 (d, J = 5. 5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 614 (M⁺)

【0119】合成例31 6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロキシ-4-シンノリノン

2'-アミノ-4', 5'-ジメトキシアセトフェノン (Aldrich社) (1. 09 g) を塩酸 (6. 5 ml) に溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム (424 mg) 水溶液 (10 ml) を加え10分間攪拌し、70°Cでさらに2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水に懸濁の後酢酸ナトリウムで中和した。結晶を濾集し、水、メタノール、エーテルで順に洗浄した後、減圧乾燥し表題化合物を 988 mg、85%の収率で得た。

【0120】合成例32 4-クロロ-6, 7-ジメトキシシンノリン

合成例31で得た6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロキシ-4-シンノリノン (1. 20 g) をオキシ塩化リン (5 ml) に溶解し、30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、クロロホルムに溶解し、氷冷した

炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。これをクロロホルムで抽出、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物を 680 mg、52%の収率で得た。

【0121】実施例33 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-シンノリニル)オキシ]フェニル}プロパンエート (33)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシシンノリン (合成例32) (105 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で、表題化合物を 132 mg、45%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1. 33 (t, J = 7. 3 Hz, 3H), 1. 56-2. 01 (m, 8H), 3. 27 (dd, J = 5. 5, 14. 0 Hz, 1H), 3. 37 (dd, J = 6. 1, 14. 0 Hz, 1H), 3. 89 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 4. 12 (s, 3H), 4. 20-4. 31 (m, 2H), 4. 82-4. 88 (m, 1H), 5. 07 (dt, J = 6. 1, 6. 7 Hz, 1H), 6. 61 (d, J = 7. 3 Hz, 1H), 6. 87 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 12 (d, J = 8. 5 Hz, 2H), 7. 22-7. 30 (m, 3H), 7. 41 (d, J = 1. 8 Hz, 2H), 7. 73 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 615 (M⁺)

【0122】実施例34 メチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}-3-[4-(4-キノリルオキシ)フェニル]プロパンエート (34)

4-クロロキノリン (Aldrich社) (73 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で、表題化合物を 75 mg、31%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1. 56-2. 02 (m, 8H), 3. 23 (dd, J = 5. 4, 13. 9 Hz, 1H), 3. 34 (dd, J = 5. 9, 13. 9 Hz, 1H), 3. 79 (s, 3H), 3. 86 (s, 3H), 4. 79-4. 82 (m, 1H), 5. 08 (dd, J = 5. 6, 13. 2 Hz, 1H), 6. 51 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 6. 55 (d, J = 7. 3 Hz, 1H), 6. 83 (d, J = 8. 5 Hz, 1H), 7. 08-7. 11 (m, 2H), 7. 20-7. 24 (m, 2H), 7. 36 (d, J = 2. 1 Hz, 1H), 7. 57 (dq, J = 1. 2, 7. 1 Hz, 1H), 7. 75 (dq, J = 1. 5, 6. 9 Hz, 1H), 8. 09 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 8. 32 (dd, J = 1. 2, 7. 6 Hz, 1H), 8. 65 (d, J = 5. 1 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 540 (M⁺)

【0123】合成例33 N-ベンゾイル-O-ベンジ

ルーチロシンメチルエステル

O-ベンジル-ルーチロシンメチルエステル塩酸塩 (506 mg) をDMF (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.53 ml)、塩化ベンゾイル (0.22 ml) を加え室温で5分間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物を 538 mg、87%の収率で得た。

【0124】合成例34 N-ベンゾイル-O-ベンジル-ルーチロシンブチルエステル

合成例33で得たN-ベンゾイル-O-ベンジル-ルーチロシンメチルエステル (536 mg) をメタノールに溶解し (20 ml)、2規定水酸化カリウム水溶液 (0.76 ml) 加え室温で13時間攪拌した。水を加えてエーテルで洗浄し、水層を塩酸で酸性にした後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。得られた結晶をDMF (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (211 mg)、ヨウ化ブチル (0.23 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を 369 mg、68%の収率で得た。

【0125】合成例35 N-ベンゾイル-ルーチロシンブチルエステル

合成例34で得たN-ベンゾイル-O-ベンジル-ルーチロシンブチルエステル (369 mg) を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒に溶解し (6 ml, 5:1)、水酸化パラジウム (45 mg)、シクロヘキセン (2.0 ml) を加え、8時間加熱還流した。室温に冷却の後水酸化パラジウムを濾過により除き、溶媒を減圧留去し、表題化合物を 247 mg、81%の収率で得た。

【0126】実施例35 ブチル 2-(ベンゾイルアミノ)-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (35)

合成例35で得たN-ベンゾイル-ルーチロシンブチルエステル (212 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を 175 mg、53%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.95-1.00 (m, 3H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.6, 13.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=5.6, 13.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.46 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2

H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.75 (d, J=9.5, 2H), 8.45 (d, J=5.6 Hz, 1H)

【0127】合成例36 3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸

合成例9で得られた (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペオン酸 (497 mg) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (76 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3,5時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除き、溶媒を減圧留去し、表題化合物を 439 mg、87%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.57-1.64 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 6H), 2.65 (t, J=7.9 Hz, 3H), 2.89 (t, J=7.9 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.73-4.77 (m, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.79 (d, J=7.9 Hz, 1H)

【0128】合成例37 メチル 3-[4-(tert-ブキ)フェニル]-2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパンイル)アミノ]プロパンエート

合成例36で得た3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパン酸 (439 mg) を用いて、合成例10と同様の手法で表題化合物を 687 mg、83%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : 1.32 (s, 9H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 6H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=3.7, 14.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H) J, 3.68 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.85 (dt, J=5.5, 7.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.83-6.88 (m, 4H)

【0129】合成例38 メチル 2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパンイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンエート

合成例37で得たメチル 3-[4-(tert-ブキ)フェニル]-2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパンイル)アミノ]プロパンエート (647 mg) を用いて、合成例11と同様の方法で表題化合物を 568 mg、98%の収率

で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.56-1.63 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 6H), 2.40-2.54 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.86 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.66-6.73 (m, 4H), 6.75-6.79 (m, 3H)

【0130】実施例36 メチル 2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパンオイル]アミノ)-3-[(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (36)

合成例38で得たメチル 2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパンオイル]アミノ)-3-[(4-ヒドロキシフェニル)プロパンエート (502mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を 185mg、25%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.53-1.61 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 6H), 2.42-2.57 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.74 (bs, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 5.92 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.48 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.73 (d, J=11.6Hz, 2H), 6.78 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 628 (M⁺)

【0131】実施例37 メチル 2-[(3-[デシルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (37)

合成例18で得たメチル 3-[(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-2-[(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパンエート (300mg) と1-ブロモデカンを用いて、合成例14と同様の方法でアルキル化した後、順に合成例11、実施例1の方法に従い表題化合物を 197mg、48%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 0.87 (t, J=6.7Hz, 3H), 1.13-1.36 (m, 14H), 1.41-1.47 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.36 (dd, J=5.5, 13.4Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)

H), 3.90 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.10 (dd, J=5.5, 12.8Hz, 1H), 6.47 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.41 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 672 (M⁺)

【0132】実施例38 メチル 3-[(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-[(ヘプタノイルアミノ)プロパンエート (38)

ヘプタン酸をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法に従って表題化合物を 43mg、20%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.85 (t, J=6.6Hz, 3H), 1.22-1.30 (m, 6H), 1.55-1.69 (m, 2H), 2.19 (dt, J=1.2, 7.3Hz, 2H), 3.09 (dd, J=5.9, 13.9Hz, 1H), 3.21 (dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.91 (dt, J=5.9, 7.8Hz, 1H), 5.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.42 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 494 (M⁺)

【0133】実施例39 メチル 2-[(ブチルアミノ)-3-[(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパンエート (39)

酪酸をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法に従って表題化合物を 28mg、16%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 2.18 (dt, J=1.2, 7.6Hz, 2H), 3.05 (dd, J=6.1, 13.6Hz, 1H), 3.16 (dd, J=5.6, 13.6Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.88 (dt, J=5.9, 7.8Hz, 1H), 5.90 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.37 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 452 (M⁺)

【0134】実施例40 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-(ウンデカノイルアミノ)プロパンエート (40)
パルミチン酸をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法に従って表題化合物を78mg、28%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0. 87 (t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 23-1. 28 (m, 14H), 1. 59-1. 64 (m, 2H), 2. 21 (t, J=7. 3Hz, 2H), 3. 12 (dd, J=6. 1, 13. 9Hz, 1H), 3. 23 (dd, J=6. 1, 13. 9Hz, 1H), 3. 77 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 4. 94 (dt, J=6. 1, 7. 6Hz, 1H), 5. 96 (d, J=7. 6Hz, 1H), 6. 45 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 11-7. 13 (m, 2H), 7. 18-7. 23 (m, 2H), 7. 44 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 49 (d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 550 (M⁺)

【0135】合成例39 メチル 2-(ベンジルアミノ)-3-{4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパンエート

O-tert-ブチル-チロシンエチルエステル塩酸塩 (600mg) をメタノールに溶解し、ベンズアルデヒド (0. 42ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (265mg) を加え室温で0. 5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を471mg、66%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 1. 33 (s, 9H), 2. 91 (d, J=7. 1Hz, 2H), 3. 50 (t, J=7. 1Hz, 1H), 3. 62 (s, 3H), 3. 62 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 81 (d, J=13. 2Hz, 1H), 6. 90 (d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 05 (d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 19-7. 29 (m, 5H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 341 (M⁺)

【0136】実施例41 メチル 2-(ベンジルアミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (41)

合成例39で得たメチル 2-(ベンジルアミノ)-3-{4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパンエート (446mg) を用いて、順に合成例11、実施例1の方法にしたがって、表題化合物を50mg、14%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 2. 92 (dd, J=7. 3, 13. 7Hz, 1H), 2. 9

6 (dd, J=6. 6, 13. 7Hz, 1H), 3. 50 (t, J=6. 6Hz, 1H), 3. 59 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 64 (s, 3H), 3. 78 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 98 (s, 3H), 3. 98 (s, 3H), 6. 38 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 03-7. 05 (m, 2H), 7. 16-7. 25 (m, 8H), 7. 39 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 8. 41 (d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 473 (M⁺)

【0137】合成例40 N-tert-ブトキシカルボニル-チロシンエチルエステル

チロシンエチルエステル (428mg) をDMF (10ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (536mg)、トリエチルアミン (0. 34ml) を加え、室温で50分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を486mg、76%の収率で得た。

【0138】実施例42 エチル 2-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (42)

合成例40で得たN-tert-ブトキシカルボニル-チロシンエチルエステル (484mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を342mg、44%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1. 29 (t, J=6. 7Hz, 3H), 1. 44 (s, 9H), 3. 06 (dd, J=6. 1, 13. 4Hz, 1H), 3. 19 (dd, J=6. 1, 13. 4Hz, 1H), 4. 05 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 4. 21 (dd, J=6. 7, 14. 0Hz, 2H), 4. 58-4. 63 (m, 1H), 5. 07 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 48 (d, J=5. 5Hz, 1H), 7. 12 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 25 (d, J=6. 1Hz, 3H), 7. 54 (d, J=11. 0Hz, 2H), 8. 47 (d, J=5. 5Hz, 1H)

【0139】実施例43 エチル 2-アミノ-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (43)

実施例42で得たエチル 2-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパンエート (317mg) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加え室温で1. 5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を 226 mg、89%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.94 (dd, J = 7.3, 13.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 5.5, 13.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 5.5, 7.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.20 (dd, J = 7.3, 14.0 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

【0140】合成例41 2-シクロベンチルオキシ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン

2-メトキシ-5-ニトロフェノール (2.07 g) を用いて、合成例14と同様の方法で、表題化合物を 2.18 g、75%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.61-1.68 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 4H), 1.98-2.05 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.84-4.87 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H)

【0141】合成例42 3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリン

合成例41で得た2-シクロベンチルオキシ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (2.18 g) を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (200 mg) を加え水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除き、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物を 1.73 g、90%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.57-1.63 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 6H), 1.92 (s, 3H), 4.69-4.74 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 2.4, 7.9 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H)

【0142】実施例44 エチル 2-((3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノ)-3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート (44)

合成例42で得た3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリン (108 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、トリホスゲン (72 mg)、ビリジン (90 μl) を加え室温で20分間攪拌した。ここに、実施例43で得たエチル2-アミノ-3-{4-[(6,7-ジ

メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパンエート (191 mg) の塩化メチレン溶液 (5 ml) を加え室温で1.5時間攪拌した。水を加え塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を 219 mg、66%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 6H), 3.10 (dd, J = 6.1, 14.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 6.1, 14.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.69-4.71 (m, 1H), 4.85 (dt, J = 6.1, 7.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.70 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

【0143】実施例45 エチル 2-((3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル)アミノ)-2-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート (45)

D-4-ヒドロキシフェニルグリシンを3-ヨード-チロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法に従い、表題化合物を 157 mg、13%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.78-1.99 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.11-4.27 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 5.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.8, 6.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 600 (M⁺)

【0144】実施例46 エチル 2-(ベンゾイルアミノ)-2-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリ

ル)オキシ]フェニル]アセテート (46)

D-4-ヒドロキシフェニルグリシンを3-ヨード-チロシンの代わりに用いて、合成例29の方法でエチルエステルとし、合成例6の方法で塩化ベンゾイルを作用させた後、実施例1の方法で、表題化合物を200mg、17%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.26 (t, J=6.8Hz, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.23 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.28 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.79 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.49 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.38-7.57 (m, 6H), 7.84 (dd, J=6.7Hz, 1H), 6.55 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.7, 8.7Hz, 2H), 8.47 (d, J=5.4Hz, 1H)

【0145】実施例47 エチル 2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパンオイル)アミノ]-2-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテート (47)

D-4-ヒドロキシフェニルグリシンを3-ヨード-チロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例37、合成例38、実施例1の方法に従って表題化合物を204mg、10%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.25 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 6H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.91 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 5.60 (d, J=6.7Hz, 1H), 6.50 (d, J=6.7Hz, 1H), 6.56 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.70-6.72 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (bs, 1H), 8.50 (d, J=5.5Hz, 1H)

【0146】実施例48 エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテート (48)

D-4-ヒドロキシフェニルグリシンをチロシンエチルエステルの代わりに用いて、順に合成例40、実施例1の方法にしたがって、表題化合物を167mg、51%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.25 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.45 (bs, 9H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.15-4.30 (m, 2H), 5.36 (bs, 1H), 5.64 (bs, 1H), 6.51 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 482 (M⁺)

【0147】実施例49 エチル 2-アミノ-2-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテート (49)

実施例48で得たエチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテートを用いて、実施例43の方法にしたがって、表題化合物を135mg、定量的な収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.25 (t, J=7.3Hz, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.14-4.28 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.49 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 382 (M⁺)

実施例1~49の化合物の構造は表1に示される通りである。

【0148】

【表1】

【0149】

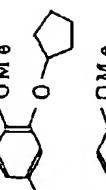
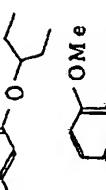
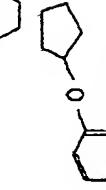
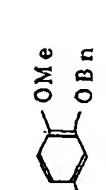
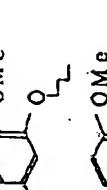
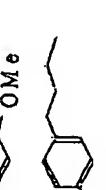
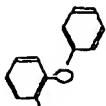
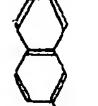
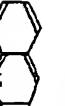
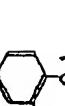
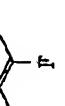
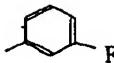
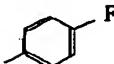
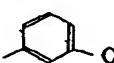
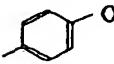
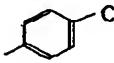
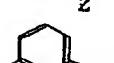
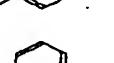
		R ¹	m	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	波1	D	E	G	T	T _{98.5}	p	X	2
1	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合			
2	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合			
3	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	(E)-CH=CH-			
4	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合			
5	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合			
6	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合			
7	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合			
8	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合			

表1 (つづき)

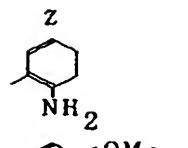
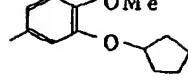
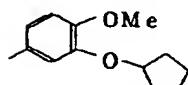
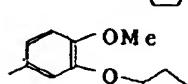
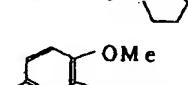
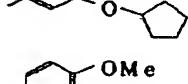
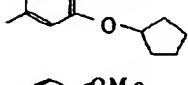
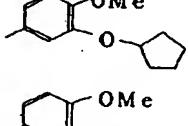
実験番号	R ¹	m	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	D	E	G	T	T _{0.5} 時間	p	X	Z
9	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
10	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
11	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
12	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
13	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
14	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
15	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
16	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	

試験番号	R ¹	m	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	D	E	G	T	T ₂ 基團	p	X	表1 (つづき)	
17	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		
18	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		
19	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		
20	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		
21	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		
22	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		
23	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		
24	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		
25	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合		

【0151】

【表4】

表1 (つづき)

難易度	R ¹	m	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	D	E	G	T	T _{0.5} 時間	p	X	Z
26	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
27	I	1	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
28	Cl	1	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
29	MeO	1	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
30	F	1	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
31	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	メタ位	1	結合	
32	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	N	CH	CH	O	パラ位	1	結合	
33	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	N	N	O	パラ位	1	結合	

【0152】

【表5】

表1 (つづき)

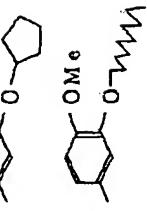
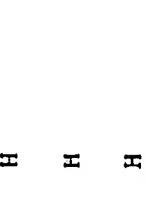
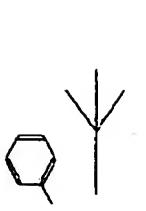
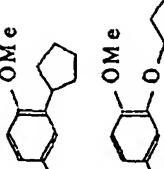
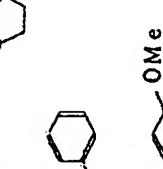
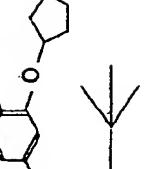
	R ¹	m	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	D	E	G	T	Tの端	p	X	Z
34	-	0	1	Me	H	H	H	CH	CH	N	O	ペラ位	1	結合		
35	-	0	1	Bu	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	ペラ位	1	結合	
36	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	ペラ位	1	- $(CH_2)_2$	
37	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	ペラ位	1	結合	
38	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	ペラ位	1	- $(CH_2)_6$	
39	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	メタ位	1	- $(CH_2)_6$	H
40	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	ペラ位	1	- $(CH_2)_3$	H
41	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	ペラ位	1	- $(CH_2)_6$	H
42	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	ペラ位	0	- CH_2	
43	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	ペラ位	0	結合	H

表1 (つづき)																	
類別	R ¹	m	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	D	E	G	T	T ₀ 時間	p	X	Z	
4.4	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	NH		
4.5	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合		
4.6	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合		
4.7	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	- $(CH_2)_5$		
4.8	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	O		
4.9	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	0	結合	H	

細胞を好酸球として用いた。

【0156】好酸球は 2×10^5 cells/mlとなるように0.1%ヒト血清アルブミン入りハイブリケア培地 (Hybri-care, ATCC製) に浮遊させた。好酸球浮遊液 $150\mu l$ に種々の濃度の被験化合物を混合した後、分泌型イムノグロブリンA結合セファロースビーズ (以下、sIgA-ビーズ) を $50\mu l$ 加えて刺激し、さらに2時間、37°Cで培養後、その上清中に出てくる好酸球由来神経毒 (eosinophil-derived neurotoxin、以下、EDN) をELISA法により定量した。この方法により、好酸球を刺激して起こる脱颗粒を50%抑制する各被験化合物の濃度 (IC₅₀) を表2に示す。

【0157】

【表7】

【0154】薬理試験例1 ヒト好酸球脱颗粒抑制試験

ヒト末梢血好酸球の調製および好酸球脱颗粒実験はM. I deらの方法 (Journal of Immunological Methods 第168巻 187頁(1994)) に準じて以下のように行った。

【0155】ヒト末梢血を緩衝液で希釈後、バーコール液 (比重1.082) に重層し、 $1000 \times g$ 、4°Cで30分間遠心した。上層部を除去し、沈殿した細胞に氷冷水を加え、ゆるやかに攪拌後、2倍濃度の緩衝液を加えた。これを $300 \times g$ で5分間遠心し、上清を除いた。再度これに氷冷水を加え、同様に操作して上清を除去したものに、CD16結合磁気ビーズ (Miltenyi Biotec社製) を加え、氷冷下で1時間静置した。これにウシ胎児血清を添加した緩衝液を加えて得た細胞浮遊液を強場中でMACS (Miltenyi Biotec社製) カラムにかけ、通過した液を $300 \times g$ で5分間遠心し、沈殿した

表2 ヒト肝臓球脱颗粒抑制活性

化合物(実験例番号)	IC ₅₀ (μM)
1	0. 6
2	0. 3
3	0. 6
4	0. 4
5	0. 25
6	0. 6
7	0. 2
8	0. 75
9	5. 5
10	0. 3
11	1. 8
12	0. 2
13	0. 6
14	0. 4
15	0. 5
16	0. 2
17	0. 4
18	0. 5
19	0. 5
20	0. 4
21	0. 4
22	0. 6
23	0. 38
24	0. 5
25	0. 8
26	0. 6
27	0. 3
28	0. 4
29	0. 85
30	0. 4
31	0. 6
32	0. 5
33	0. 4
34	3. 0
35	0. 4
36	0. 7
37	5. 0
38	2. 1
39	0. 3
42	0. 65
43	0. 14
44	0. 8
45	0. 7
46	8. 6
48	3. 5

【0158】薬理試験例2 ヒト肥満細胞からの脱颗粒抑制試験

ヒト肥満細胞からの脱颗粒反応に対する抑制作用を測定した。ヒト肥満細胞は、柳田らの方法（柳田ら、Bloody, 86巻、3705頁、1995年）に準じてヒト臍帯血から培養法により得た。細胞培養液中に最終濃度が1 μg/mlとなるようにヒトIgEを添加し、1時間以上培養し感作した。細胞を洗浄後、100ng/mlのSCF（Stem Cell Factor）を含んだタイロード-HEPES緩衝液中に懸濁し、 2×10^4 個/wellとなるようにプレートに分注した。さらに被験化合物を種々の濃度になるように添加し、30分間培養した。次に最終濃度が3 μg/mlとなるように抗ヒトIgE抗体を添加し、30分間培養した後、培養上清を回収した。脱颗粒抑制活性は、上清中に含まれるトリプターゼ活性を指標にして、S.E.Lavensらの方法（Journal of Immunological Methods 第166巻、93頁（1993））に準じて求めた。すなわち、被験化合物を反応させた細胞から得られた上清中のトリプターゼ活性と刺激のみを加えて得られた上清中のトリプターゼ活性を比較して求めた。トリプターゼ活性は、50 μlの上清に100 μlの基質液（0.8 mMベンソイル-DL-アルギニン-p-ニトロアニリド）を添加し、37°C

で静置し、405 nmの吸光度を測定して求めた。肥満細胞の脱颗粒を50%抑制する各被験化合物の濃度（IC₅₀）を表3に示す。

【0159】

【表8】

表3 ヒト肥満細胞脱颗粒抑制活性

化合物(実験例番号)	IC ₅₀ (μM)
1	1. 2
2	2. 0
3	3. 2
4	1. 9
5	1. 8
6	2. 5
7	1. 8
8	3. 6
9	2. 2
10	1. 2
11	0. 7
12	5. 6
13	1. 9
14	2. 1
15	2. 6
16	1. 7
17	3. 0
18	5. 3
19	1. 5
20	1. 7
21	1. 2
22	7. 5
23	1. 9
24	5. 9
25	5. 8
26	5. 0
27	3. 0
28	3. 5
29	4. 8
31	2. 4
38	1. 1
39	4. 3
40	7. 3
41	4. 6
42	1. 2
43	2. 2
44	2. 2
45	0. 3
46	1. 8
47	4. 6
48	6. 5
49	7. 1

【0160】薬理試験例3 細胞内cAMP濃度上昇試験

ヒト好酸球における被験化合物による細胞内cAMP濃度上昇試験は、ヒト好酸球を実験例85と同様に細胞を調製して以下のように実施した。

【0161】好酸球を 2×10^6 個を培地（RPMI1640-2 5mM HEPES, pH7.3）浮遊させた細胞浮遊液270 μlを調製し、被験化合物を10 μMになるように添加し37°Cで2分培養した。さらにsIgA-ビーズ 1×10^5 個(30 μl)を加え、8分間培養した。次に遠心して上清を除去し、氷冷した6%トリクロロ酢酸を加え、1時間氷冷しながら静置した後、遠心して上清を得た。この上清中のcAMP濃度をcAMP濃度測定キット（ヤマサ社製）にて測定した。結果は被験化合物を添加しないで同様に実施したときの細胞内cAMP濃度を100%としたとき、150%以上200%未満の細胞内cAMP濃度を示したものを+、200%以上の細胞内cAMP濃度を示したものを++と表し、表4に示す。

【0162】

【表9】

表4 ヒト肝臓における細胞内cAMP濃度上昇試験

化合物(実験例番号)	評価
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
22	+
23	++
26	++
27	++
29	++

【0163】薬理試験例4 ホスホジエステラーゼ活性阻害試験

ホスホジエステラーゼIIIおよびIVの活性阻害試験は、ホスホジエステラーゼIIIについてR. E. Weishaarらの方法 (Biochem. Pharmacol. 35巻787頁(1986))に従って以下のように酵素を調製し、実施した。

【0164】ヒト末梢血に1/10量のACD-A液 (テルモ社製) を加え100×gで15分間遠心して得た多血小板血漿に、さらにACD-A液を15%量加え、よく混和した後、100×gで15分間遠心して得たペレットを血小板とした。この血小板をバッファーでホモゲナイズした後、3000×gで20分間遠心して得た上清をDEAE-セルロースカラム (70mM酢酸ナトリウム、5mMメルカプトエタノール、pH6.5) に付した後、酢酸ナトリウム濃度を連続的に上昇させて溶出させ、ホスホジエステラーゼ活性のあるフラクションを得た。それらのフラクションの内、cAMPのみを基質とするフラクションを集め、濃縮してホスホジエステラーゼIIIとして用いた。

【0165】ホスホジエステラーゼIVについてはT. J. Topphyらの方法 (The Journal of Pharmacology and Expe

riental Therapeutics 263巻1195頁(1992)) に従って酵素を以下のように調製し、実施した。

【0166】U937細胞 (American Type Culture Collection) をバッファー中でホモゲナイズした後、10000×gで60分間遠心して得た上清をDEAE-スカラム (20mMピストリス、2.5mMジチオスレートル、10mMEDTA、2mMベンズアビシン、20μg/mlソイビーントリプシンインヒビター、100μg/mlバシトラン、100μMペラトシル-L-リジンクロロメチルケトン、pH6.5) に付して洗浄した後、酢酸ナトリウムを加えた同じバッファーで酢酸ナトリウム濃度を連続的に上昇させて溶出させ、ホスホジエステラーゼ活性のあるフラクションを得た。それらのフラクションの内、cAMPのみを基質とし、ホスホジエステラーゼIV阻害薬であるロリラムによりホスホジエステラーゼ活性が阻害されるフラクションを集め、濃縮してホスホジエステラーゼIVとして用いた。

【0167】いずれのホスホジエステラーゼも活性測定は次のようにして実施した。

【0168】5mM MgCl₂を含んだ20mMトリス-塩酸バッファー (pH7.4) 中に被験化合物を添加しホスホジエステラーゼおよび [³H] cAMPを加え、30℃で30分間反応させた。その後チューブを100℃で2分間湯浴し、反応を止めた。その後冷却してコブラ毒 (シグマ社製) を添加し、さらに30℃で10分間静置した。これに陰イオン交換樹脂 (Dowex 1, Cl型) を加え、混合した後15分間静置し遠心して、その上清を液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定し、生じた [³H] アデノシンを定量した。

【0169】各化合物の10μMにおけるホスホジエステラーゼ阻害活性の結果を表5に示す。

【0170】

【表10】

表5 各化合物の10μMにおけるホスホジエステラーゼ阻害活性(%)

化合物(実験例番号)	ホスホジエステラーゼIII	ホスホジエステラーゼIV
1	73%	73%
45	64%	52%

【0171】薬理試験例5 摘出モルモット気管弛緩作用試験

モルモット気管標本の作製はAkesson、J. Pharma. Pharmacol. 第4巻671頁(1952)。モルモットの頸部および筋肉を正中線に沿って切開し、口喉頭蓋軟骨下端より胸部に至るまでの頸部気管を取り出して、タイロード-HEPES緩衝液中に浸した。十分に栄養液で濡らしたろ紙をシャーレ内に敷き、その上で外膜の疎結合組織を取り除いた後、軟骨をつけたまま幅2-3mmのリングにし、それぞれ3個、互いに連結した。筋の対側の軟骨をハサミで開き標

本とし、37℃、CO₂5%、O₂95%の条件下のマグヌス装置内につるした。標本の下端は固定し、上端は張力測定用トランスデューサー (日本光電工業、TB-611T) に連結して、その張力(弛緩)をひずみ圧力用アンプ (日本光電工業、AP-621G) を用いて等尺性に記録した。実際には、カルバコール (3μM) によりあらかじめ収縮させたモルモット気管に、被験薬物をそれぞれ示された濃度になるように添加して起こる弛緩を記録した。カルバコールにより収縮して増加した張力を100%としたとき、被験薬物により弛緩して減少した張力を百分率で示した。結果を表6に示す。

【0172】

【表11】

表6 実施例45の化合物の各濃度におけるモルモット
気管平滑筋弛緩作用

化合物(実施例番号)	30 μ M	100 μ M
45	34%	43%

フロントページの続き

(72)発明者 大橋裕
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式
会社医薬探索研究所内